

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Zur Dissoziation von Funktion und oxidativem
Stoffwechsel an Meerschweinchenherzen unter Variation der extra-
zellulären Natriumkonzentration und der Temperatur

Inauguraldissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Jörg OTT

aus

Speyer

Mainz 1975

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Zur Dissoziation von Funktion und oxidativem
Stoffwechsel an Meerschweinchenherzen unter Variation der extra-
zellulären Natriumkonzentration und der Temperatur

Inauguraldissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Jörg OTT

aus

Speyer

Mainz 1975



Fachbereichsdekan:	Prof. Dr. med. P. Klein
Referent:	Prof. Dr. med. R. Krebs
Korreferent:	Prof. Dr. med. E. Muscholl

INHALTSVERZEICHNIS

=====

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methode	3
1. Versuchsanordnung	3
2. Versuchsdurchführung	7
3. Versuchsauswertung	7
4. Statistische Auswertung	8
C. Ergebnisse	9
1. Abhängigkeit der myocardialen Parameter von der extrazellulären Calciumkonzentration	9
a) Versuchstemperatur 32°C	9
b) Versuchstemperatur 22°C	14
2. Abhängigkeit der myocardialen Parameter von der extrazellulären Natriumkonzentration	19
a) Versuchstemperatur 32°C	19
b) Versuchstemperatur 22°C	28
D. Diskussion	42
E. Zusammenfassung	53
F. Literaturverzeichnis	56
Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0069

EINLEITUNG

=====

Obwohl elektrophysiologische und kinetische Untersuchungen mannigfache Erfahrungen über den transmembranösen Calciumaustausch gebracht haben, sind die Mechanismen zur Regulation der intrazellulären Calciumkonzentration noch weitgehend ungeklärt. Zur Inaktivierung des kontraktiven Apparates muß die während der Kontraktionsphase erhöhte freie myoplasmatische Calciumkonzentration unter eine bestimmte Schwellenkonzentration gesenkt werden. Die Calciumionen werden dabei nach übereinstimmender Auffassung durch einen energieabhängigen Prozeß in das sarcoplasmatische Retikulum aufgenommen und dort gespeichert (HASSELBACH und MAKINOSE, 1962). Neuere Untersuchungen der Ionenströme an der Herzmuskelzelle ergaben Hinweise für einen zusätzlich vorhandenen Mechanismus der Calciumelimination (REUTER und SEITZ, 1968; GLITSCH et al., 1970). Dieser Calciumeliminationsvorgang kompetiert mit der intrazellulären Na^+ -Konzentration im Verhältnis $[\text{Ca}^{2+}]$ zu $[\text{Na}^+]^2$. Es konnte anhand des Q 10 festgestellt werden, daß es sich dabei um ein unabhängig von oxidativ gewonnener Energie arbeitendes Carrier-System handelt. Unabhängig davon wurden von mehreren Untersuchern am Tintenfischaxon ähnliche Mechanismen festgestellt (BAKER et al., 1969; BAKER, 1972; BLAUSTEIN und HODGKIN, 1969). Es steht jedoch zu vermuten, daß auf Grund der $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ Konkurrenz um den Rezeptor, dieser Mechanismus nur im Bereich hoher intrazellulärer Calciumkonzentration, wie sie etwa im Beginn der Erschlaffungs-

phase denkbar wären, gilt.

Es war deshalb von Interesse, am isolierten Herzmuskel die Wirkung variiert extrazellulärer Calcium- und Natriumkonzentration auf die Kontraktions- und Erschlaffungsphase sowie den oxidativen Stoffwechsel zu überprüfen. Zur Begründung der Energieabhängigkeit des Vorgangs wurden die Untersuchungen zusätzlich bei verschiedenen Versuchstemperaturen durchgeführt. Gemessen wurden mechanische Parameter der Herzaktion und der Sauerstoffverbrauch, der unter diesen Bedingungen eines nicht limitierend wirkenden Sauerstoff- und gleichen Substratangebotes ein verlässliches Maß für den Umsatz an oxidativ gewonnener Energie darstellt (KREBS, 1970 b).

METHODE

=====

Die Untersuchungen wurden an Herzen von Meerschweinchen (Gewicht 250 - 300 g) beiderlei Geschlechts, die unter konstanten Fütterungsbedingungen gehalten wurden (Altromin und Wasser), durchgeführt. Nach vorheriger intraperitonealer Heparinisierung (10 mg/kg KG) wurden die Tiere in Äthernarkose thorakotomiert. Nach Entfernung des Pericards wurde die obere Hohlvene möglichst weit proximal abgebunden. Um Arrhythmien durch Überlagerung des Sinusrhythmus zu vermeiden, wurde darauf geachtet, daß der Sinusknoten in diese Ligatur einbezogen war. Nach Eröffnung der Aorta und Einbinden einer Kanüle wurde das Herz rasch an eine Langendorff-Apparatur angeschlossen und mit kalter (4°C), carbogenäquibrierter Tyrodelösung (Zusammensetzung: in mmol/l Na^{+} 149; K^{+} 5,4; Ca^{++} 0,9 bzw. 0,45 und 3,6 Mg^{++} 1,05; Cl 145; HCO_3^{-} 11,9; $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$ 0,0416; Glucose 11; Na_2EDTA 0,05) druckkonstant durchströmt. Währenddessen wurde die schon vorher eröffnete A.pulmonalis kanüliert und die restlichen Gefäße herznahe ligiert. Danach wurde das Präparat entnommen und an die Versuchsanordnung angeschlossen.

1. Versuchsanordnung

Aus einem graduierten Vorratsgefäß wurde durch eine Rollenpumpe (Fa. Desaga) mit Carbogen (95 % O_2 + 5 % CO_2)

äquilibrierte Tyrodelösung gepumpt und die Herzen während der gesamten Versuchsdauer volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert. Zum Schutz gegen Schwebeteilchen wurde die Lösung durch einen Filter (Millipore Präfilter A 25) gepreßt. Die Temperatureinstellung (32°C und 22°C) erfolgte mit Durchleitung der Lösung durch Wärmeschlangen. Im Aortenzulauf war ein Hg-Manometer angeschlossen, das die ständige Beobachtung des Perfusionsdruckes als Maß für den Coronarwiderstand gestattete. Das aus dem Coronarsystem abfließende Perfusat wurde aus dem rechten Ventrikel durch eine Kanüle in der A.pulmonalis abgeleitet. Ein konstanter Teil (2 ml/min) des abfließenden Coronarperfusates wurde mit einer weiteren Schlauchpumpe an einer polarographischen Sauerstoffmeßanordnung (KLAUS und KREBS, 1968) vorbeigeführt. Vor und nach jedem Versuch wurde das Meßsystem mit Lösungen, die mit bekannten Gasgemischen äquibriert waren (Luft, Carbogen), geeicht. Der Sauerstoffpartialdruck im Pulmonalisabfluß wurde fortlaufend auf einem Galvanometer-Schreiber (Fa. Kipp-Zonen) aufgezeichnet. Zur Erfassung der mechanischen Parameter wurde ein mit einem kleinen Gummiballon ($\varnothing$ 5 mm) verbundener Druckkatheter durch einen Einschnitt im linken Vorhof in den linken Ventrikel eingeschoben. Die auftretenden Druckschwankungen wurden über eine Flüssigkeitssäule einem Druckaufnehmer (Statham P 23 Db) zugeleitet und auf einem Direktschreiber (Helograph 7-200, Fa. Hellige) kontinuierlich aufgezeichnet. Das einlaufende Drucksignal

wurde über ein RC Glied (Konstanten $100\text{ K}\Omega$, 10 nF , Zeitkonstante 1 msec) differenziert und die erhaltene Ableitung des 1. Differentialquotienten des Druckes nach der Zeit auf einem zweiten Kanal des Schreibers simultan zur Druckkurve registriert. Die metallenen Teile von Druckkatheter und Aortenkanüle als Elektroden benutzend, wurde das Versuchspräparat konstant mit biphasischen Rechteckimpulsen supramaximal (Grass S 5 Stimulator, Reizfrequenz 3 Hz , Reizdauer 5 msec , Reizstärke 60 V) gereizt.

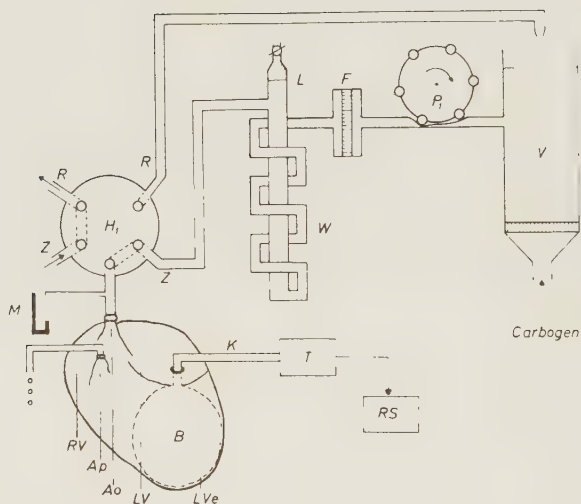


Abb. 1

Schema der Versuchsanordnung:

Ao Aorta, Ap Arteria pulmonalis, RV rechter Vorhof,
LV linker Vorhof, LVe linker Ventrikel, K Druckkatheter, T Druckabnehmer, RS Schreiber, V Vorratsgefäß,
P₁ Rollenpumpe, F Filter, W Wärmeschlange, L Luftblasenfang, Z Zulauf, R Rücklauf, M Quecksilbermanometer

2. Versuchsdurchführung

Nach einer jeweils 20 Minuten währenden Äquilibrierungsphase wurde die extrazelluläre Na^+ -Konzentration bei konstanter Temperatur (32°C und 22°C) und bei der jeweils untersuchten Ca^{2+} -Konzentration (0,45; 0,9 und 3,6 mMol/l) stufenweise auf (149; 138; 112; 82,6; 55,1 und 27,6 mMol/l) vermindert. Die Verminderung der Na^+ -Konzentration erfolgte durch Zugabe einer Lösung, in der bei ansonsten gleichem Elektrolytgehalt keine Na^+ -Ionen enthalten waren. Durch Zugabe von Saccharose (molares Verhältnis Saccharose : NaCl 2 : 1), wurde die Osmolarität der Perfusionslösung konstant gehalten.

3. Versuchsauswertung

Der intraventrikuläre Druck wurde in mmHg, der erste Differentialquotient in mm Hg/sec ermittelt. Die Dauer der Kontraktion und der Erschlaffung wurde in msec abgelesen. Die Ermittlung des O_2 -Verbrauches erfolgte unter Berücksichtigung des Bunsen'schen Absorptionskoeffizienten α , der Versuchstemperatur und des Luftdruckes nach der folgenden Formel:

$$\text{gelöstes } \text{O}_2 = \alpha \cdot \frac{\text{Vol \% } \text{O}_2 \cdot \text{Luftdruck}}{100 \cdot 760}$$

Der errechnete Wert wurde, bezogen auf das Perfusionsvolumen pro Minute und auf das Herzgewicht als $\dot{Q}O_2$, in $\mu\text{l}/(\text{g TG min})$ angegeben.

4. Statistische Auswertung

Von den Meßwerten wurden Mittelwerte gebildet ($\bar{x}$).

Als Maß für die Streuung wurde der mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) des Mittelwertes berechnet.

Auf eine weitergehende statistische Bearbeitung wurde verzichtet.

ERGEBNISSE =====

1. Abhängigkeit der myocardialen Parameter von der extrazellulären Calciumkonzentration.

a) Versuche bei 32°C

Zur Beschreibung der Abhängigkeit der myocardialen Funktionsgrößen von der extrazellulären Calciumkonzentration wurden die Mittelwerte der verschiedenen Versuchsreihen bei einer konstanten Natriumkonzentration von 149 mMol/l zugrundegelegt.

Ausgehend von 0,45 mMol/l bewirkte eine Erhöhung der extrazellulären Calciumkonzentration über zwei Konzentrationsstufen, 0,9 und 3,6 mMol/l, eine Steigerung des linksventrikulären Druckes, die bei 0,9 mMol/l etwa das Doppelte und bei 3,6 mMol/l mehr als das Dreifache des Ausgangswertes betrug (Abb. 2, Tab. 1). Proportional zum ventrikulären Druck ($P_{\max}$) entwickelte sich die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_c). Bei einer Ca-Konzentration von 0,9 mMol/l wurde mit $994,4 \pm 51,6$ mmHg/sec eine Steigerung um 53 %, bei weiterer Zugabe von Calcium bis zur Konzentration von 3,6 mMol/l bedeutete der Wert 2136,7 mmHg/sec schließlich eine 230%ige Zunahme gegenüber dem Ausgangswert von 648 mmHg/sec bei einer Calciumkonzentration von 0,45 mMol/l (Abb. 2, Tab. 1). Bei der niedrigsten Konzentrationsstufe dauerte der Kontraktionsprozeß 119 ± 5 msec, wurde der Calciumgehalt

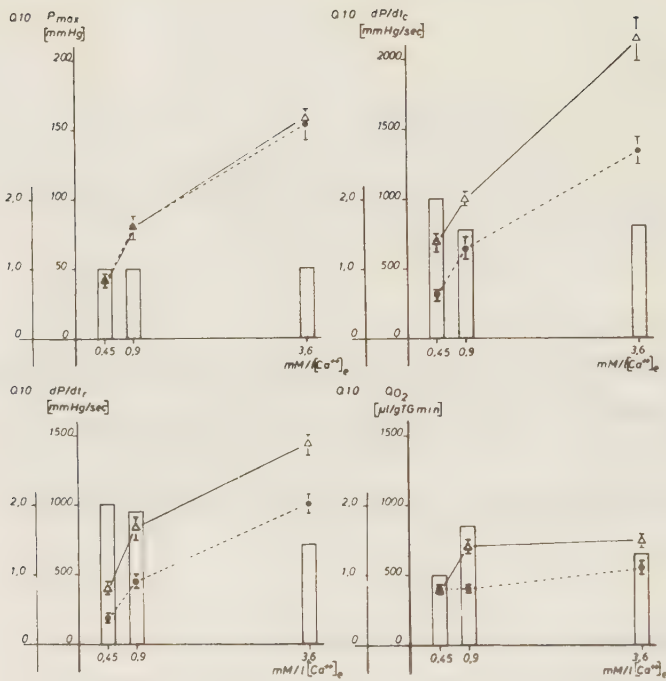


Abb. 2:

Abhängigkeit des linksventrikulären Druckes (P_{max}), der Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_c), der Erschlaffungsgeschwindigkeit (dP/dt_r) und des Sauerstoffverbrauches (QO_2) (jeweils auf der Ordinate) von der extrazellulären Calciumkonzentration zwischen 0,45 und 3,6 mMol/l (auf der Abszisse) bei 32°C (durchgezogene Linie) (bei 0,45 mMol/l $n = 8$, bei 0,9 mMol/l $n = 7$ und bei 3,6 mMol/l $n = 9$) und bei 22°C (gestrichelte Linie) (bei 0,45 mMol/l $n = 8$, bei 0,9 mMol/l $n = 7$ und bei 3,6 mMol/l $n = 7$). Eingetragen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$). Das Verhalten der Q_{10} -Werte ist aus den dargestellten Säulen zu entnehmen.

Parameter	Ca ⁺⁺ - Konzentration			[mMol/l]
	0,45	0,9	3,6	
	n = 8	n = 7	n = 9	
P _{max}	42,5	80,1	157,3	
[mm Hg]	± 3,4	± 6,3	± 6,4	
dP/dt _c	648,0	994,4	2136,7	
[mmHg/sec]	± 55,1	± 51,6	± 154,8	
dP/dt _r	399,1	821,7	1430,0	
[mmHg/sec]	± 41,9	± 83,9	± 77,3	
QO ₂	390,1	696,9	735,1	
[μl/g TG min]	± 35,8	± 51,6	± 40,4	
TPT	119,0	135,0	121,0	
[msec]	± 5	± 6	± 4	
RT	192,0	177,0	181,0	
[msec]	± 5	± 11	± 3	
<u>P_{max}</u>				
QO ₂	0,113	0,119	0,21	
$\left[\frac{\text{mmHg g TG min}}{\mu\text{l}} \right]$	± 0,012	± 0,006	± 0,001	

Tab. 1:

Veränderung metabolischer und mechanischer Parameter der Herzmuskelkontraktion unter dem Einfluß steigender extrazellulärer Calciumkonzentration bei 32°C Versuchstemperatur. Eingetragen sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardfehlern ($s_{\bar{x}}$).

Erklärung der Parameter:

$P_{\max}$ mmHg = linksventrikulärer Druck

dP/dt_c mmHg/sec = Druckanstiegsgeschwindigkeit

dP/dt_r mmHg/sec = Erschlaffungsgeschwindigkeit

QO_2 μ l/g TG min = Sauerstoffverbrauch

TPT msec = Zeit, die vom Einsetzen des Druckanstiegs bis zum Erreichen des maximalen linksventrikulären Druckes benötigt wird.

RT msec = Zeit, die zur vollständigen Erschlaffung benötigt wird.

$\frac{P_{\max}}{QO_2} \frac{\text{mmHg g TG min}}{\mu\text{l}} = \text{relativer Wirkungsgrad.}$

verdoppelt, so resultierte daraus eine zeitliche Verlängerung des Kontraktionsvorganges auf 135 ± 6 msec. Bei weiterer Calciumkonzentrationszunahme wurde der Maximalwert des ventrikulär entwickelten Druckes mit 121 ± 4 msec wieder schneller erreicht, vergleichbar dem Wert bei 0,45 mMol/l (Tab. 1). Wesentlich längere Zeit nahm der Relaxationsprozeß in Anspruch. Mit 192 ± 5 msec war dies bei der Ausgangskonzentration von 0,45 mMol/l am ausgeprägtesten (Abb. 3, Tab. 1). Bei den höheren Konzentrationsstufen war die benötigte Zeit für den Erschlaffungsvorgang mit 177 ± 11 msec (bei 0,9 mMol/l) und 181 ± 3 msec (bei 3,6 mMol/l) demgegenüber etwas geringer (Tab. 1). Im Sinne der RT-Verlängerung wurden für die Relaxationsgeschwindigkeit (dP/dt_r) im Schnitt um 30 % geringere Werte gegenüber der Druckanstiegsgeschwindigkeit gemessen, wenn auch die Steigerungsraten von 105 % (bei 0,9 mMol/l) und 260 % (bei 3,6 mMol/l) bei zunehmender Calciumkonzentration ungefähr vergleichbar mit denjenigen für den intraventrikulären Druck und die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_c) (Abb. 2, Tab. 1) waren. Der Sauerstoffverbrauch (QO_2) nahm im Konzentrationsbereich von 0,45 mMol/l bis 0,9 mMol/l von $390 \pm 35,8$ auf $696,9 \pm 51,6$ μ l/g TG min um 80 % zu. Bei weiterer Erhöhung der Calciumkonzentration auf das Vierfache wurde mit $735,1 \pm 40,4$ μ l/g TG min im Gegensatz zu den in diesem Bereich gemessenen Veränderungen von P_{max} , dP/dt_c und dP/dt_r , nur noch eine unwesentliche Sauerstoffverbrauchszunahme registriert (Abb. 2, Tab. 1).

b) Versuche bei 22°C

Die Erniedrigung der Versuchstemperatur um 10°C verursachte eine Verlängerung der Dauer des gesamten Kontraktionszyklus von ungefähr 300 msec auf annähernd 500 msec. Dabei nahmen die für Kontraktions- und Erschlaffungsphasen benötigten Zeiten anteilmäßig etwa gleich stark zu (Abb. 3, Tab. 1 u. 2). Die Temperaturabnahme bewirkte eine starke Verzögerung der dynamisch mechanischen Parameter. Die für Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit gemessenen Werte waren im Durchschnitt um 40 % geringer als die bei 32°C erhaltenen Werte. Ein direkter Vergleich, der durch den Temperatureinfluß unterschiedlichen Werte, wurde durch die Bestimmung der Q_{10} -Werte ermöglicht. Für die Kontraktionsgeschwindigkeit ergaben sich folgende Werte: 2,08 bei 0,45 mMol/l $[Ca^{2+}]$ e, 1,58 bei 0,9 mMol/l und 1,6 msec bei 3,6 mMol/l $[Ca^{2+}]$ e. Für die Erschlaffungsgeschwindigkeit lauten die entsprechenden Werte: 2,05; 1,87 und 1,43 msec (siehe auch Säulendiagramme in der Abb. 2). Von der Temperaturerniedrigung unbeeinflußt blieb der funktionale Zusammenhang zwischen dP/dt_c und dP/dt_r einerseits und der extrazellulären Calziumkonzentration andererseits, wie es aus den nahezu identischen Steigungswerten der Geraden in der Abb. 2 ersichtlich ist. Zunahme der Calziumkonzentration auf 0,9 mMol/l steigerte die Kontraktionsgeschwindigkeit um 105 %, weitere Zugabe von Calzium hatte dann noch eine 330%ige Zunahme bezogen auf den Ausgangswert von

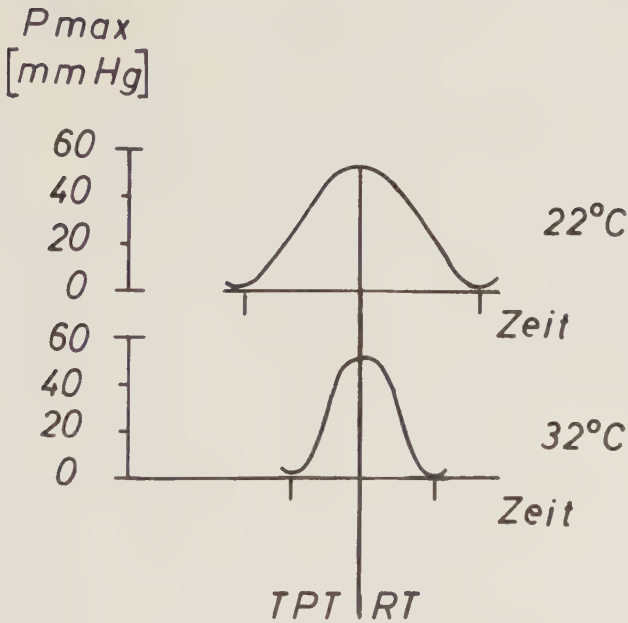


Abb. 3:

Abhängigkeit des linksventrikulären Druckes von der Zeit für verschiedene Temperaturen. Dargestellt werden jeweils ein Versuch bei 32°C und 22°C , wobei die extrazelluläre Calciumkonzentration $0,45 \text{ mMol/l}$ und die extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l betrugen. Die Werte der dargestellten Versuche waren repräsentativ für das mittlere Verhalten der jeweiligen Versuchsreihen.

0,45 mMol/l extrazelluläres Calcium zur Folge. Im gleichen Bereich nahm die Relaxationsgeschwindigkeit dP/dt_r um 130 % bzw. 414 % zu. Hervorzuheben ist, daß eine Erniedrigung der Versuchstemperatur keinen Einfluß auf den linksventrikulär entwickelten Druck hatte (Abb. 2, Tab. 1 u. 2). Bei einer Calciumkonzentration von 0,45 mMol/l gab es keinen Unterschied im Hinblick auf den Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) bei den in der Versuchstemperatur um 10°C differierenden Versuchsreihen (Abb. 2, Tab. 1 u. 2). Bei extrazellulären Calciumkonzentrationen von 0,9 und 3,6 mMol/l war die Sauerstoffausschöpfung jedoch bei 22°C um 42 % (bei 0,9 mMol/l $[Ca^{2+}]_e$) bzw. um 25 % (bei 3,6 mMol/l $[Ca^{2+}]_e$) geringer gegenüber den Versuchen bei 32°C (Abb. 2, Tab. 1 u. 2). War bei 32°C bei Konzentrationszunahme von 0,9 mMol/l bis 3,6 mMol/l Calcium keine Steigerung des Sauerstoffverbrauches erfolgt, so zeigte sich bei der Versuchstemperatur von 22°C über den gesamten untersuchten Calciumkonzentrationsbereich ein etwa proportional zunehmender Sauerstoffverbrauch (Abb. 2, Tab. 1 u. 2). Als Maß für den relativen Wirkungsgrad des Herzens wurde der Quotient aus dem linksventrikulären Druck und dem Sauerstoffverbrauch ermittelt (Tab. 1 u. 2). Der Wirkungsgrad nahm, wie aus Abb. 4 hervorgeht, einmal mit steigender Calciumkonzentration und zum anderen bei Erniedrigung der Versuchstemperatur zu, wobei auch hier bei der niedrigsten Calciumkonzentration eine Änderung ausblieb.

Parameter	Ca ⁺⁺ - Konzentration			[mMol/l]
(Erkl. s. Tab. 1)	0,45	0,9		3,6
	n = 8	n = 7		n = 7
P _{max}	41,8	80,8		152,6
[mmHg]	± 4,3	± 7,5	±	9,9
dP/dt _c	310,9	637,1		1332,7
[mmHg/sec]	± 36,4	± 83,4	±	99,3
dP/dt _r	194,4	448,4		998,7
[mmHg/sec]	± 18,3	± 53,6	±	69,6
QO ₂	348,9	407,1		548,9
[μl/g TG min]	± 25,9	± 36,2	±	51,8
TPT	199,0	198,0		187,0
[msec]	± 6	± 6	±	3
RT	304,0	296,0		305,0
[msec]	± 4	± 6	±	4
<u>P_{max}</u>				
QO ₂	0,109	0,21		0,287
<u>[mmHg g TG min]</u> <u>μl</u>	± 0,009	± 0,03	±	0,022

Tab. 2:

Veränderung metabolischer und mechanischer Parameter der Herzmuskelkontraktion unter dem Einfluß steigender extrazellulärer Calciumkonzentration bei 22°C Versuchstemperatur. Eingetragen sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardfehlern ($s_{\bar{x}}$).

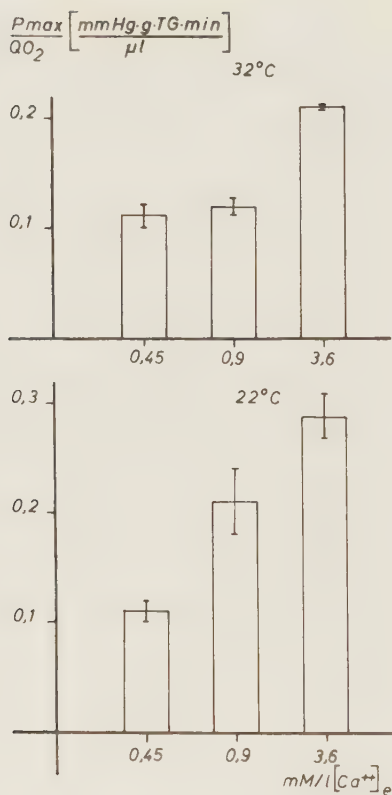


Abb. 4:

Abhängigkeit des relativen Wirkungsgrades P_{max}/QO_2 von der extrazellulären Calciumkonzentration (0,45, 0,9 und 3,6 mMol/l) bei 32°C und 22°C. Eingetragen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$).

(Bei 32° C und 0,45 mMol/l n = 8, 0,9 mMol/l n = 7, 3,6 mMol/l n = 9; bei 22° C und 0,45 mMol/l n = 8, 0,9 mMol/l n = 7, 3,6 mMol/l n = 7)

2. Abhängigkeit der myocardialen Parameter von der extrazellulären Na^+ -Konzentration.

a) Versuche bei 32°C

Wurde bei einer konstanten Ca-Konzentration von $0,45 \text{ mMol/l}$ die extrazelluläre Na-Konzentration, von 149 mMol/l ausgehend, über 138 ; 112 ; $82,6$ und $55,1$ auf $27,6 \text{ mMol/l}$ erniedrigt, so resultierte daraus ein stark positiv inotroper Effekt. Der linksventrikuläre Druck steigerte sich schrittweise von $42,5 \text{ mmHg}$ auf $137,9 \text{ mmHg}$, was einer Steigerung von 225% entsprach (Abb. 5, Tab. 3). Betrug die aktuelle Ca-Konzentration $0,9 \text{ mMol/l}$, so trat mit Na-Abnahme ein schwächer ausgeprägter positiv inotroper Effekt auf. Die Zunahme des linksventrikulären Druckes von $80,1$ auf $118,5 \text{ mmHg}$ entsprach lediglich einer prozentualen Steigerung von 48% (Abb. 5, Tab. 4). Bei vierfach größerer Calciumkonzentration verursachte die Natriumverdünnung keine Zunahme des linksventrikulären Druckes mehr. Bis zur Verdünnungsstufe $55,1 \text{ mMol/l}$ blieb der linksventrikuläre Druck konstant bei 160 mmHg . Mit Erreichen der Endkonzentration trat dann noch ein Abfall auf 126 mmHg ein (Abb. 5, Tab. 5).

Wie aus Tab. 3 - 5 ersichtlich ist, wurde die Zeit, die bis zur maximalen Druckentwicklung (TPT) benötigt wurde, durch die Veränderung der Natriumkonzentration nur unwesentlich beeinflusst. Bei $0,45 \text{ mMol/l}$ betrug sie im Mittel 114 msec

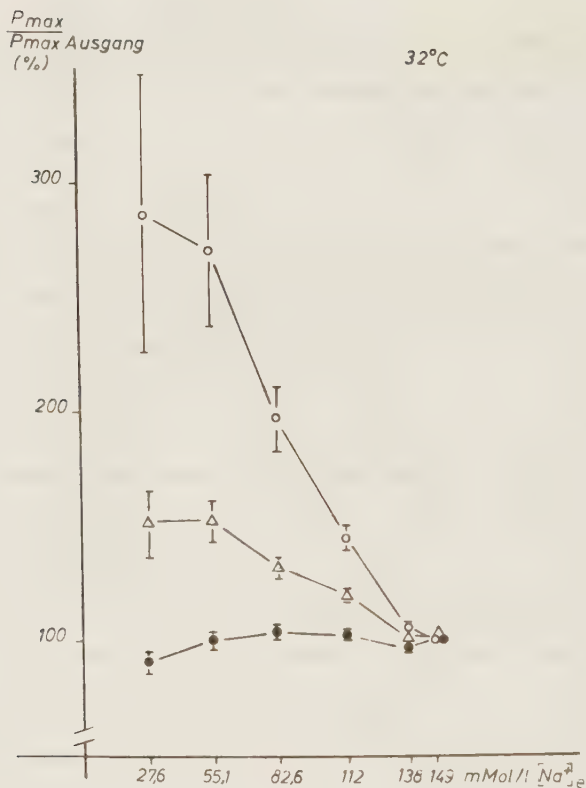


Abb. 5:

Einfluß der extrazellulären Natriumkonzentration zwischen 149 und 27,6 mMol/l (auf der Abszisse) auf den linksventrikulären Druck ($P_{\max}$) bei 0,45 mMol/l (Kreise) ($n = 8$), bei 0,9 mMol/l (Dreiecke) ($n = 7$) und bei 3,6 mMol/l $[Ca^{2+}]_e$ (ausgefüllte Kreise) ($n = 9$) (Versuchstemperatur 32°C). Auf der Ordinate sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) des linksventrikulären Druckes in Prozenten des jeweiligen Ausgangswertes und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) eingetragen (extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l).

(Tab. 3), bei 0,9 mMol/l betrug sie 125 msec (Tab. 4) und allein bei der letzten Natriumverdünnungsstufe in der Versuchsreihe mit 3,6 mMol/l Calcium erfolgte eine erhebliche Verlängerung der Dauer des Kontraktionsprozesses von 121 msec auf 157 msec (Tab. 5). In stärkerem Maße als die TPT war die Erschlaffungszeit vom extrazellulären Natriumgehalt abhängig. Bei 0,45 mMol/l Calcium war mit Erreichen der extrazellulären Natriumkonzentration von 82,6 mMol/l eine zunehmende Verkürzung des Erschlaffungsvorganges von 193 msec auf 144 msec festzustellen (Tab. 3).

Bei 0,9 mMol/l Calcium erstreckte sich die Abnahme über den gesamten Verdünnungsbereich (Tab. 4). Nur bei der Serie mit 3,6 mMol/l Calciumgehalt blieb die Relaxationszeit bis zu einer Natriumkonzentration von 55,1 mMol/l nahezu konstant bei ca. 176 msec, um erst bei weiterer Verdünnung auf 158 msec abzufallen (Tab. 5). Die Kontraktionsgeschwindigkeit (dP/dt_c) zeigte bei allen drei Versuchsreihen ein dem linksventrikulären Druck proportionales Verhalten.

Bei 0,45 mMol/l Calcium gab es bis zur geringsten Natriumkonzentration eine Zunahme der dP/dt_c um 212 % (Tab. 3).

Während bei 0,9 mMol/l eine Steigerung um 46 % auftrat

Parameter (Erkl. s. Tab. 1)	Na ⁺ - Konzentration [mMol/l]					
	149	138	112	82,6	55,1	27,6
	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
P _{max} [mm Hg]	42,5 ± 4,4	45,9 ± 4,4	61,4 ± 4,4	82,5 ± 5,2 [±]	110,8 8	137,9 ± 9,4
dP/dt _c [mmHg/sec]	648,0 ± 70,8	673,3 ± 58,7 [±]	1012,9 93,9 [±]	1275,7 96,8 [±]	1565,4 148,3	2022,4 ± 155,0
dP/dt _r [mmHg/sec]	399,1 ± 42,0	409,4 ± 46,5 [±]	625,9 77,8 [±]	880,0 72,0 [±]	1313,9 107,5	1624,4 ± 192,1
QO ₂ [μl/g TG min]	390,1 ± 35,8	388,5 ± 33,0 [±]	464,1 34,6 [±]	523,4 35,4 [±]	592,3 43,2	655,1 ± 46,0
TPT [msec]	119,0 ± 5	114,0 ± 4	111,0 ± 3	113,0 ± 2	114,0 2	114,0 ± 3
RT [msec]	192,0 ± 5	195,0 ± 5	193,0 ± 5	183,0 ± 3	166,0 7	144,0 ± 4
P _{max} QO ₂ [mmHg g TG min] μl	0,113 ± 0,012	0,122 ± 0,013	0,136 ± 0,011	0,148 ± 0,011	0,189 ± 0,011	0,189 ± 0,017

Tab. 3:

Veränderung metabolischer und mechanischer Parameter der Herzmuskelkontraktion unter dem Einfluß sinkender extrazellulärer Natriumkonzentration bei 0,45 mMol/l [Ca⁺⁺] e und 32°C Versuchstemperatur.

Eingetragen sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardfehlern ($s_{\bar{x}}$).

Parameter	Na ⁺ - Konzentration [mMol/l]					
(Erkl. s. Tab. 1)	149	138	112	82,6	55,1	27,6
	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7
P _{max}	80,1	81,0	93,3	104,4	122,2	118,5
[mm Hg]	± 6,3	± 5,6	± 6,0	± 5,7	± 13,2	± 9,2
dP/dt _c	994,4	1026,6	1337,1	1437,9	1507,1	1447,1
[mmHg/sec]	± 103,1	± 100,0	± 147,7	± 113,7	± 76,5	± 106,5
dP/dt _r	821,7	691,7	1018,0	1181,7	1382,7	1542,1
[mmHg/sec]	± 83,9	± 122,9	± 103,1	± 111,3	± 116,9	± 106,5
QO ₂	696,9	694,9	767,9	834,1	907,8	963,3
[μl/g TG min]	± 55,7	± 49,4	± 41,5	± 38,3	± 85,3	± 25,0
TPT	135,0	127,0	126,0	122,0	121,0	121,0
[msec]	± 6	± 4	± 8	± 10	± 9	± 3
RT	177,0	184,0	172,0	160,0	159,0	137,0
[msec]	± 11	± 15	± 10	± 8	± 11	± 4
P _{max}						
QO ₂	0,119	0,120	0,147	0,126	0,139	0,125
[mmHg g TG min] μl	± 0,006	± 0,005	± 0,012	± 0,006	± 0,014	± 0,010

Tab. 4:

Veränderung metabolischer und mechanischer Parameter der Herzmuskelkontraktion unter dem Einfluß sinkender extrazellulärer Natriumkonzentration bei 0,9 mMol/l [Ca⁺⁺] e und 32°C Versuchstemperatur.

Eingetragen sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardfehlern ($s_{\bar{x}}$).

(Tab. 3), änderte sich bei 3,6 mMol/l Calcium die Druckanstiegsgeschwindigkeit bis zu einer Natriumkonzentration von 55,1 mMol/l nicht, um dann bei der letzten Verdünnungsstufe noch um 30 % gegenüber dem Bezugswert bei 149 mMol/l Natrium abzufallen (Abb. 6, Tab. 5). Die Erschlaffungsgeschwindigkeit blieb bei der letztgenannten Versuchsreihe über den gesamten Verdünnungsbereich fast konstant (Abb. 7, Tab. 5). Dagegen nahm sie bei den Versuchen mit 0,45 mMol/l (Tab. 3) und 0,9 mMol/l (Tab. 4) um 307 bzw. 88 % zu. Bei den Parametern $P_{\max}$ und dP/dt_c war die Zunahme weniger stark (Abb. 7, Tab. 3 - 5). Mit Verringerung der Natriumkonzentration war allgemein eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches verbunden. Mit 67 % war dies bei der Versuchsgruppe mit 0,45 mMol/l Calcium am ausgeprägtesten (Abb. 8, Tab. 3).

Bei den restlichen Versuchsreihen war die QO_2 -Zunahme mit 38 % bzw. 36 % etwas geringer (Abb. 8, Tab. 4 u. 5). Zwischen den Versuchsreihen mit 0,45 und 0,9 mMol/l Calcium zeigte sich ein Unterschied im Sauerstoffverbrauch (Abb. 8, Tab. 3 u. 4). Darüber hinaus verbrauchten die mit 3,6 mMol/l perfundierten Herzen auch nach Erniedrigung der extrazellulären Natriumkonzentration nicht wesentlich mehr Sauerstoff als jene, die mit 0,9 mMol/l Calcium durchströmt wurden (Abb. 8, Tab. 4 u. 5).

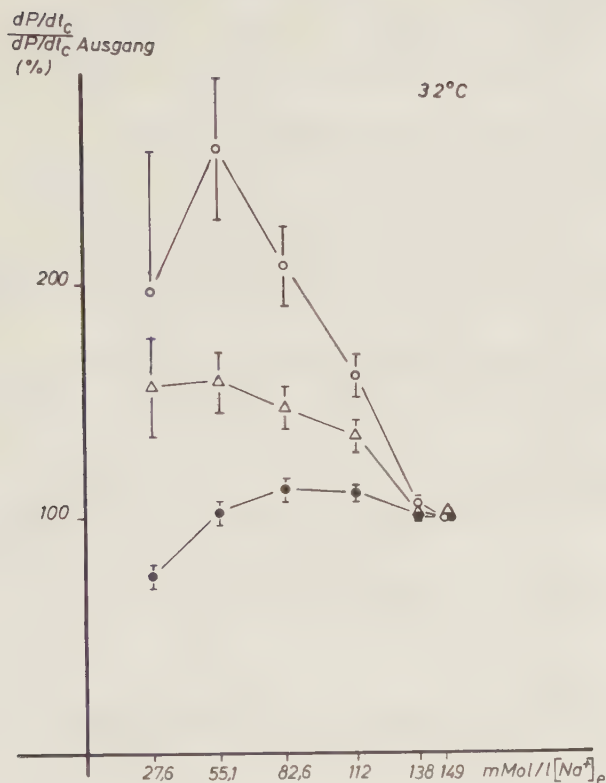


Abb. 6:

Einfluß der extrazellulären Natriumkonzentration zwischen 149 und 27,6 mMol/l (auf der Abszisse) auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_c) bei 0,45 mMol/l (Kreise) ($n = 8$), bei 0,9 mMol/l (Dreiecke) ($n = 7$) und bei 3,6 mMol/l (ausgefüllte Kreise) ($n = 9$) $[Ca^{2+}]_e$ (Versuchstemperatur 32°C). Auf der Ordinate sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Druckanstiegsgeschwindigkeit in Prozenten des jeweiligen Ausgangswertes und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) eingetragen (extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l).

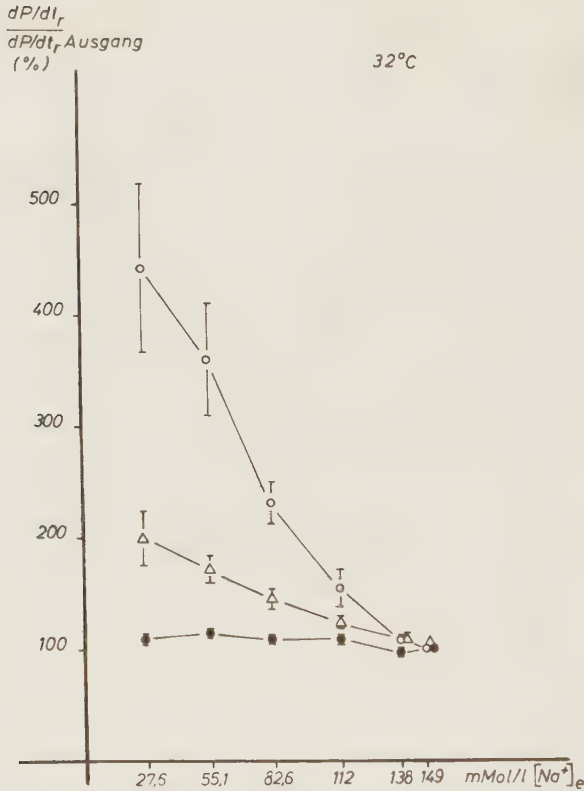


Abb. 7:

Einfluß der extrazellulären Natriumkonzentration zwischen 149 und 27,6 mMol/l (auf der Abszisse) auf die Erschlaffungsgeschwindigkeit (dP/dt_r) bei 0,45 mMol/l (Kreise) ($n = 8$), bei 0,9 mMol/l (Dreiecke) ($n = 7$) und bei 3,6 mMol/l (ausgefüllte Kreise) ($n = 9$) $[Ca^{2+}]_e$ (Versuchstemperatur 32°C). Auf der Ordinate sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Erschlaffungsgeschwindigkeit in Prozenten des jeweiligen Ausgangswertes und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) eingetragen (extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l).

Parameter	Na ⁺ - Konzentration [mMol/l]					
(Erkl. s. Tab.1)	149	138	112	82,6	55,1	27,6
	n = 9	n = 9	n = 9	n = 9	n = 9	n = 9
P _{max}	157,3	152,9	162,0	163,3	158,1	126,1
[mmHg]	± 6,4	± 6,3	± 6,9	± 6,7	± 6,4	± 15,7
dP/dt _c	2136,7	2181,7	2340,5	2367,2	2141,7	1558,9
[mm Hg/sec]	± 154,8	± 154,9	± 130,9	± 134,9	± 102,9	± 96,7
dP/dt _r	1430,0	1408,3	1562,7	1339,5	1639,4	1566,7
[mmHg/sec]	± 73,7	± 71,5	± 77,0	± 176,3	± 82,4	± 101,1
QO ₂	735,3	740,5	854,6	924,4	949,9	1004,8
[μl / g TG min]	± 40,4	± 44,5	± 32,9	± 29,6	± 32,3	± 45,0
TPT	121,0	121,0	115,0	117,0	126,0	157,0
[msec]	± 4	± 3	± 3	± 2	± 5	± 8
RT	181,0	183,0	176,0	176,0	173,0	158,0
[msec]	± 3	± 5	± 4	± 4	± 5	± 2
<u>P max</u>						
QO ₂	0,21	0,21	0,193	0,179	0,169	0,145
$\left[\frac{\text{mmHg} \cdot \text{g TG min}}{\mu\text{l}} \right]$	± 0,001	± 0,014	± 0,010	± 0,012	± 0,011	± 0,036

Tab. 5:

Veränderung metabolischer und mechanischer Parameter der Herzmuskelkontraktion unter dem Einfluß sinkender extrazellulärer Natriumkonzentration bei 3,6 mMol/l [Ca⁺⁺] e und 32°C Versuchstemperatur.

Eingetragen sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardfehlern ($s_{\bar{x}}$).

b) Versuche bei 22°C

Betrug die Versuchstemperatur 22°C, so kam es bei Erreichen der niedrigsten Natriumkonzentration von 27,6 mMol/l, bei den Versuchsreihen 0,9 bzw. 3,6 mMol/l Calcium regelmäßig zum Stillstand der isolierten Herzen. Auffällig war vor allem, daß die mechanischen Parameter $P_{\max}$, dP/dt_c und dP/dt_r für die mit 0,9 mMol/l Calcium perfundierten Herzen, im Gegensatz zu den bei 32°C gemachten Beobachtungen, prozentual stärker zunahmen (Abb. 5, 6, 7, 9, 10 und 11). Beim linksventrikulären Druck waren es 95 % gegenüber 53 % (Abb. 5 und 9), bei der Kontraktionsgeschwindigkeit 90 % gegenüber 52 % (Abb. 6 u. 10) sowie 104 % gegenüber 68 % bei der Relaxationsgeschwindigkeit (Abb. 7 u. 11). (Verglichen wurden Prozentwerte, die jeweils aus den Meßdaten für die zweitniedrigste Natriumverdünnungsstufe 55,1 mMol/l und der Ausgangsstufe errechnet wurden.) Lag eine 0,45 millimolare Calciumkonzentration vor, so steigerte sich bei Natriumverdünnung allein die Kontraktionsgeschwindigkeit in gleichem Maße wie bei 32°C (Abb. 6 u. 10, Tab. 3 u. 6). Für den linksventrikulären Druck (Abb. 5 u. 9, Tab. 3 u. 6) und die Relaxationsgeschwindigkeit (Abb. 7 u. 11, Tab. 3 u. 6) wurde dagegen ein weniger steiles Ansteigen bei 22°C gegenüber 32°C beobachtet ($P_{\max}$ 99 % - 160 %, dP/dt_r 120 % - 230 %). Bei 32°C verursachte ein Absinken der Natriumkonzentration bei der Versuchsreihe mit 3,6 mMol/l Calcium, abgesehen von einem negativ inotropen Effekt bei extremer Natriumverdünnung, keine wesentliche Veränderung der mechanischen Funk-

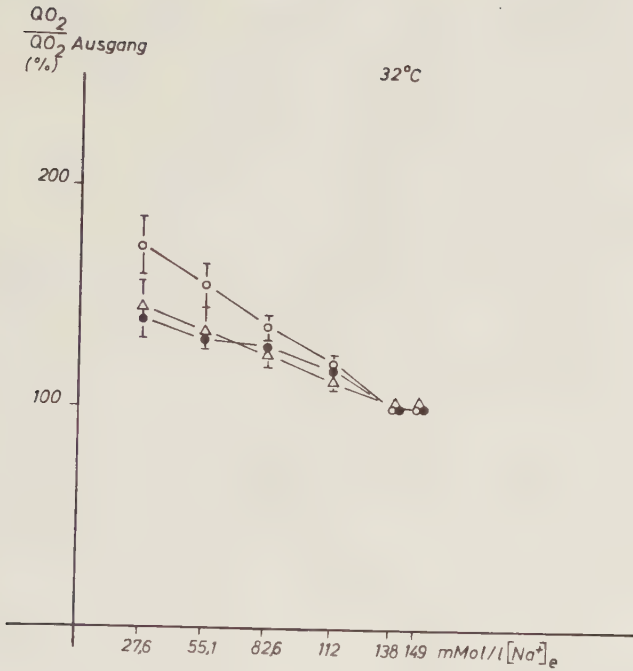


Abb. 8:

Einfluß der extrazellulären Natriumkonzentration zwischen 149 und 27,6 mMol/l (auf der Abszisse) auf den Sauerstoffverbrauch (QO_2) bei 0,45 mMol/l (Kreise) ($n = 8$), bei 0,9 mMol/l (Dreiecke) ($n = 7$) und bei 3,6 mMol $[Ca^{2+}]_e$ (ausgefüllte Kreise) ($n = 9$) (Versuchstemperatur 32°C). Auf der Ordinate sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) des Sauerstoffverbrauches in Prozenten des jeweiligen Ausgangswertes und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) eingetragen (extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l).

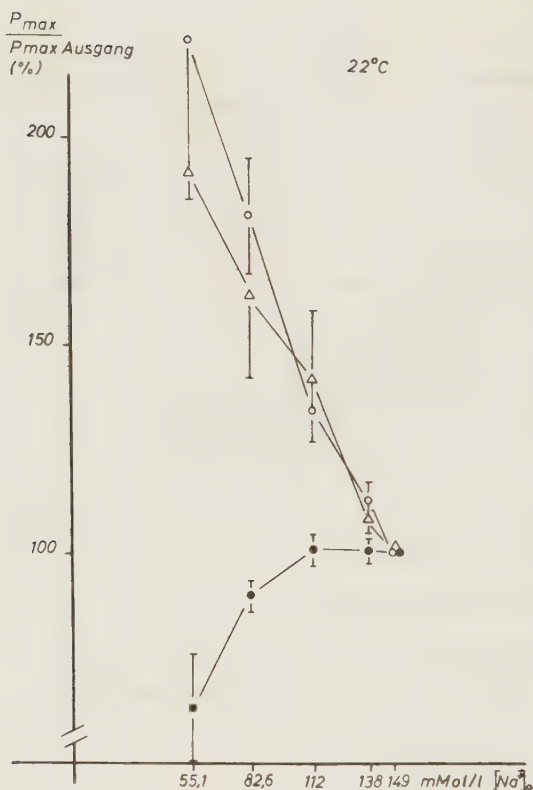


Abb. 9:

Einfluß der extrazellulären Natriumkonzentration zwischen 149 und 55,1 mMol/l (auf der Abszisse) auf den linksventrikulären Druck ($P_{\max}$) bei 0,45 mMol/l (Kreise) ($n = 8$), bei 55,1 mMol/l $[\text{Na}^+]$ e ($n = 7$), bei 0,9 mMol/l (Dreiecke) ($n = 7$), bei 3,6 mMol/l $[\text{Ca}^{2+}]$ e (ausgefüllte Kreise) ($n = 7$) (Versuchstemperatur 22°C). Auf der Ordinate sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) des linksventrikulären Druckes in Prozenten des jeweiligen Ausgangswertes und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) eingetragen (extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l).

Parameter	Na ⁺ - Konzentration [mMol/l]				
(Erkl. s. Tab. 1)	149	138	112	82,6	55,1
	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 7
P _{max}	41,8	46,7	56,7	74,9	83,2
[mm Hg]	± 4,3	± 4,7	± 4,6	± 6,1	± 7,6
dP/dt _c	310,9	356,0	469,8	624,6	700,6
[mm Hg/sec]	± 36,4	± 38,3	± 35,9	± 52,4	± 82,1
dP/dt _r	194,4	233,0	285,9	353,0	428,7
[mm Hg/sec]	± 18,3	± 23,3	± 21,3	± 20,4	± 34,8
QO ₂	384,9	402,4	432,4	475,9	474,3
[μl/g TG min]	± 25,9	± 30,7	± 33,3	± 31,2	± 22,5
TPT	199,0	198,0	196,0	197,0	194,0
[msec]	± 6	± 6	± 5	± 5	± 4
RT	304,0	301,0	305,0	304,0	301,0
[msec]	± 4	± 4	± 3	± 5	± 5
<u>P_{max}</u>					
QO ₂	0,109	0,117	0,133	0,158	0,177
$\left[\frac{\text{mmHg} \cdot \text{g TG min}}{\mu\text{l}} \right]$	± 0,009	± 0,009	± 0,008	± 0,009	± 0,011

Tab. 6:

Veränderung metabolischer und mechanischer Parameter der Herzmuskelkontraktion unter dem Einfluß sinkender extrazellulärer Natriumkonzentration bei 0,45 mMol/l $[Ca^{++}]$ e und 22°C Versuchstemperatur. Eingetragen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardfehlern ($s_{\bar{x}}$).

tionsgrößen (Abb. 5, 6, 7; Tab. 5). Wurden die Versuche bei 22°C wiederholt, so registrierte man ab einer Natriumkonzentration von 112 mMol/l eine stetige Abnahme des $P_{\max}$ auf 70 % des Ausgangswertes, entsprechend bei der dP/dt_c auf 62 % und der dP/dt_r auf 72 % (Abb. 9, 10 u. 11, Tab. 8). Zur besseren Sichtbarmachung der Temperaturwirkung wurden für die Druckanstiegsgeschwindigkeit und die Erschlaffungsgeschwindigkeit Q 10-Werte errechnet. Mit abnehmender Natriumkonzentration nahmen die Q 10-Werte für die Druckanstiegsgeschwindigkeit zu, wenn die extrazelluläre Calciumkonzentration 3,6 mMol/l betrug (1,6; 1,5; 1,66; 2,0 und 2,58 bei 149; 138; 112; 82,6 und 55,1 mMol/l $[Na^+]$ e). Während bei 0,45 mMol/l Calcium keine eindeutige Änderung ersichtlich war (2,08; 1,89; 2,16; 2,04; 2,23), erfolgte bei 0,9 mMol/l Calcium eine leichte Abnahme der Q 10-Werte (1,56; 1,5; 1,32; 1,25). Die Q 10-Werte für die Erschlaffungsgeschwindigkeit zeigten bei 0,45 mMol/l Calcium mit Abnahme der extrazellulären Natriumkonzentration einen deutlichen Anstieg (2,05; 1,76; 2,19; 2,49; 3,06). Bei 0,9 mMol/l Calcium gab es, abgesehen von einem Abfall des Q 10-Wertes bei Absinken der extrazellulären Natriumkonzentration auf 138 mMol/l im weiteren keine wesentliche Veränderung mehr (1,83; 1,51; 1,43; 1,49 und 1,5). Bei einer extrazellulären Calciumkonzentration von 3,6 mMol/l blieben die Q 10-Werte bis zur Na-Konzentration von 82,6 mMol/l nahezu konstant, um bei der nächstniedrigen Konzentrationsstufe anzusteigen (1,43; 1,36; 1,48; 1,39 u. 2,29).

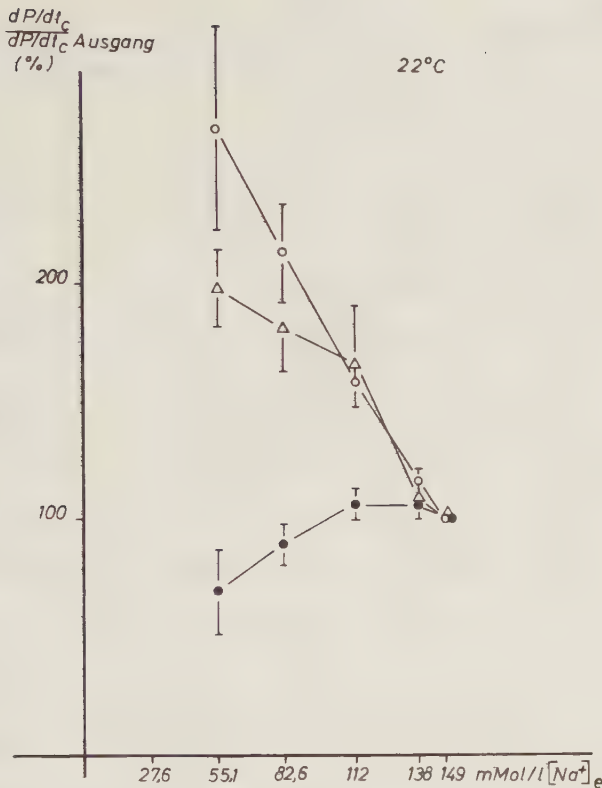


Abb. 10:

Einfluß der extrazellulären Natriumkonzentration zwischen 149 und 55,1 mMol/l (auf der Abszisse) auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit ($\frac{dP}{dt_c}$) bei 0,45 mMol/l (Kreise) ($n = 8$), bei 55,1 mMol/l $[Na^+]_e$ ($n = 7$), bei 0,9 mMol/l (Dreiecke) ($n = 7$) und bei 3,6 mMol/l $[Ca^{2+}]_e$ (ausgefüllte Kreise) ($n = 7$) (Versuchstemperatur $22^\circ C$). Auf der Ordinate sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Druckanstiegsgeschwindigkeit in Prozenten des jeweiligen Ausgangswertes und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) eingetragen (extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l).

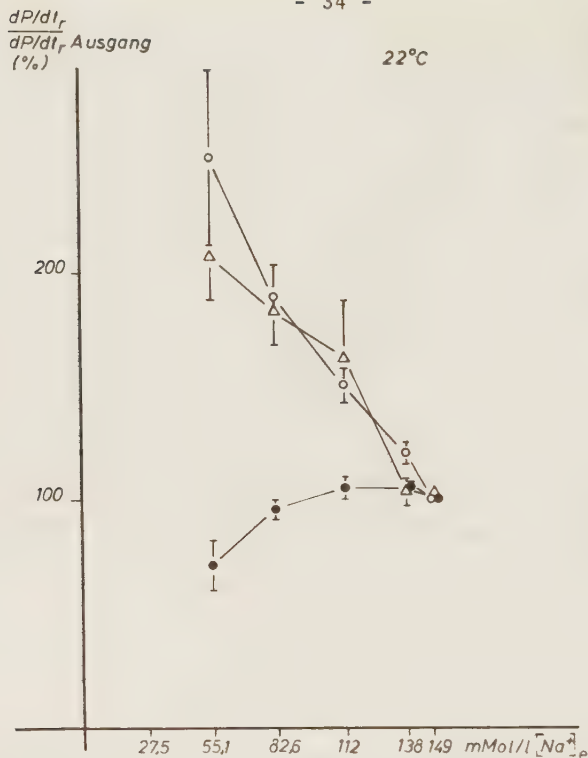


Abb. 11:

Einfluß der extrazellulären Natriumkonzentration zwischen 149 und 55,1 mMol/l (auf der Abszisse) auf die Erschlaffungsgeschwindigkeit (dP/dt_r) bei 0,45 mMol/l (Kreise) ($n = 8$), bei 55,1 mMol/l $[Na^+]_e$ ($n = 7$), bei 0,9 mMol/l (Dreiecke) ($n = 7$) und bei 3,6 mMol/l (ausgefüllte Kreise) ($n = 7$) $[Ca^{2+}]_e$ (Versuchstemperatur 22°C). Auf der Ordinate sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Erschlaffungsgeschwindigkeit in Prozenten des jeweiligen Ausgangswertes und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) eingetragen (extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l).

Parameter	Na ⁺ - Konzentration [mMol/l]				
(Erkl. s. Tab. 1)	149	138	112	82,6	55,1
	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7
P _{max} [mm Hg]	80,8 ± 7,5	85,8 ± 6,9	116,3 ± 14,7	130,8 ± 10,0	157,4 ± 15,0
dP/dt _c [mm Hg/sec]	637,1 ± 83,4	681,3 ± 76,0	1010,6 ± 171,6	1086,4 ± 111,4	1208,3 ± 124,4
dP/dt _r [mm Hg/sec]	448,4 ± 53,6	456,7 ± 53,5	712,0 ± 138,7	795,3 ± 95,0	915,4 ± 121,3
QO ₂ [μl/g TG min]	407,4 ± 36,2	451,5 ± 25,1	514,2 ± 25,3	542,3 ± 36,2	623,4 ± 47,9
TPT [msec]	198,0 ± 8	201,0 ± 6	199,0 ± 7	199,0 ± 5	206,0 ± 5
RT [msec]	296,0 ± 6	294,0 ± 5	291,0 ± 7	287,0 ± 8	289,0 ± 7
<u>P_{max}</u>					
QO ₂	0,21	0,192	0,226	0,243	0,265
$\left[\frac{\text{mm Hg g TG min}}{\mu\text{l}} \right]$	± 0,03	± 0,019	± 0,002	± 0,016	± 0,033

Tab. 7:

Veränderung metabolischer und mechanischer Parameter der Herzmuskelkontraktion unter dem Einfluß sinkender extrazellulärer Natriumkonzentration bei 0,9 mMol/l [Ca⁺⁺] e und 22°C Versuchstemperatur. Eingetragen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardfehlern ($s_{\bar{x}}$).

Mit 10°C geringerer Versuchstemperatur wurde bei den Versuchsreihen mit 0,45 mMol/l Calcium und 0,9 mMol/l Calcium durch die verringerte Natriumionenkonzentration keine Veränderung der TPT und der RT hervorgerufen (Tab. 6 u. 7). Bei vierfach höherer Calciumkonzentration wurde eine Zunahme der TPT von 187 ± 3 msec auf 228 ± 8 msec durch die Abnahme des Natriumgehaltes erreicht, zum anderen eine gleichzeitige Abnahme der RT von 305 ± 7 msec auf 260 ± 11 msec gemessen (Tab. 8). Obwohl bei Natriumreduktion in der Versuchsreihe mit 3,6 mMol/l Calcium wie oben beschrieben eine Abnahme der mechanischen Aktivität eingetreten war, nahm der Sauerstoffverbrauch noch geringfügig um 14 % zu. Diese Zunahme war allerdings im Vergleich zu den Versuchen bei 32°C deutlich geringer (Abb. 8 u. 12, Tab. 5 u. 8). Während bei 0,45 mMol/l Calcium ebenfalls ein verminderter Sauerstoffverbrauch gemessen wurde, so bestand bei 0,9 mMol/l Calcium in der Sauerstoffausschöpfung zwischen 32°C und 22°C kein wesentlicher Unterschied (Abb. 8 u. 12, Tab. 4 u. 7). Bei 32°C nahm der relative Wirkungsgrad für die Versuchsserien mit 0,45 und 3,6 mMol/l extrazellulärer Calciumkonzentration nahezu gleich stark zu. Bei 0,9 mMol/l Calcium blieb die Effektivität des Myocards im gesamten Natriumverdünnungsbereich nahezu gleich (Abb. 13, Tab. 4. u. 7). Bei einem extrazellulären Calciumgehalt von 0,45 mMol/l gab es im Vergleich zu den entsprechenden Versuchen bei 32°C bei einer Versuchstemperatur von 22°C ein ähnliches Ver-

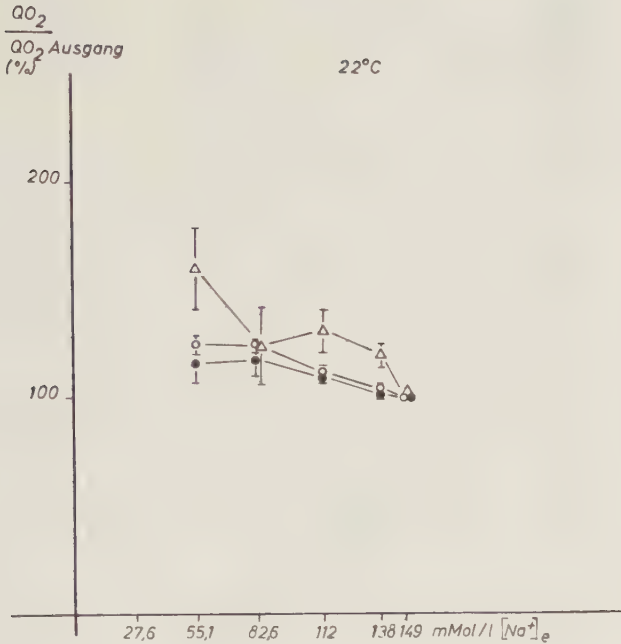


Abb. 12:

Einfluß der extrazellulären Natriumkonzentration zwischen 149 und 55,1 mMol/l (auf der Abszisse) auf den Sauerstoffverbrauch (QO_2) bei 0,45 mMol/l (Kreise) ($n = 8$), bei 55,1 mMol/l $[\text{Na}^+]_e$ ($n = 7$), bei 0,9 mMol/l (Dreiecke) ($n = 7$) und bei 3,6 mMol/l $[\text{Ca}^{2+}]_e$ (ausgefüllte Kreise) ($n = 7$) (Versuchstemperatur 22°C). Auf der Ordinate sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) des Sauerstoffverbrauches in Prozenten des jeweiligen Ausgangswertes und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) eingetragen (extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l).

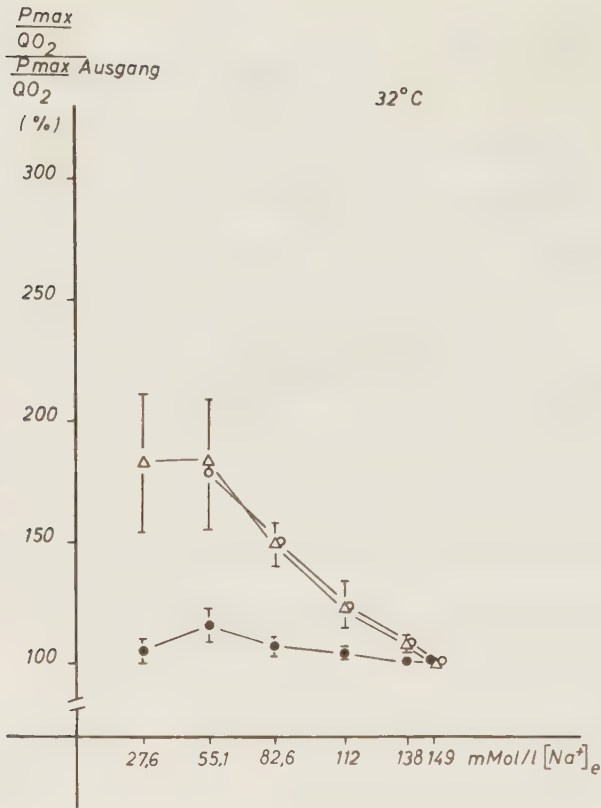


Abb. 13:

Einfluß der extrazellulären Natriumkonzentration zwischen 149 und 27,6 mMol/l (auf der Abszisse) auf den relativen Wirkungsgrad (P_{max}/QO_2) bei 0,45 mMol/l (Dreiecke) ($n = 8$), bei 0,9 mMol/l (ausgefüllte Kreise) ($n = 7$) und bei 3,6 mMol/l $[Ca^{2+}]_e$ (Kreise) ($n = 9$) (Versuchstemperatur 32°C). Auf der Ordinate sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) des relativen Wirkungsgrades in % des jeweiligen Ausgangswertes und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) eingetragen (extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l).

Parameter	Na ⁺ - Konzentration			[mMol/l]	
(Erkl. s. Tab. 1)	149	138	112	82,6	55,1
	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7
P _{max}	152,6	152,6	153,2	138,2	105,9
[mm Hg]	± 10,0	± 9,5	± 11,2	± 11,3	± 16,8
dP/dt _c	1332,7	1420,3	1412,1	1178,6	828,7
[mmHg/sec]	± 99,3	± 100,1	± 122,8	± 127,8	± 172,1
dP/dt _r	998,7	1037,3	1059,1	966,7	717,4
[mmHg/sec]	± 69,6	± 71,6	± 89,2	± 90,2	± 128,2
QO ₂	548,9	565,4	604,5	632,9	626,0
[μl/g TG min]	± 51,8	± 51,7	± 55,2	± 55,2	± 68,5
TPT	187,0	184,0	191,0	208,0	228,0
[msec]	± 3	± 6	± 6	± 6	± 8
RT	305,0	300,0	295,0	280,0	260,0
[msec]	± 7	± 7	± 8	± 10	± 11
<u>P max</u>					
QO ₂	0,287	0,280	0,256	0,228	0,171
$\left[\frac{\text{mm Hg g TG min}}{\mu\text{l}} \right]$	± 0,022	± 0,025	± 0,035	± 0,030	± 0,029

Tab. 8:

Veränderungen metabolischer und mechanischer Parameter der Herzmuskelkontraktion unter dem Einfluß sinkender extrazellulärer Natriumkonzentration bei 3,6 mMol/l

[Ca⁺⁺] e und 22°C Versuchstemperatur.

Eingetragen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardfehlern ($s_{\bar{x}}$).

halten des relativen Wirkungsgrades (Abb. 13 u. 14, Tab. 3 u. 6). Betrug die extrazelluläre Calziumkonzentration 0,9 mMol/l, so war die Natriumkonzentrationsabnahme ebenfalls mit einer Zunahme des relativen Wirkungsgrades verbunden, jedoch war die Steigerung hier weniger stark ausgeprägt als bei 32⁰C (Abb. 13 u. 14, Tab. 4 u. 7). Am auffälligsten war das unterschiedliche Verhalten des Wirkungsgrades bei 3,6 mMol/l Calzium. War bei 32⁰C mit Natriumverminderung eine starke Zunahme der Effektivität der Herzmuskelkontraktion beobachtet worden, so verminderte sich bei 22⁰C der relative Wirkungsgrad stark (Abb. 13 u. 14, Tab. 5 u. 8).

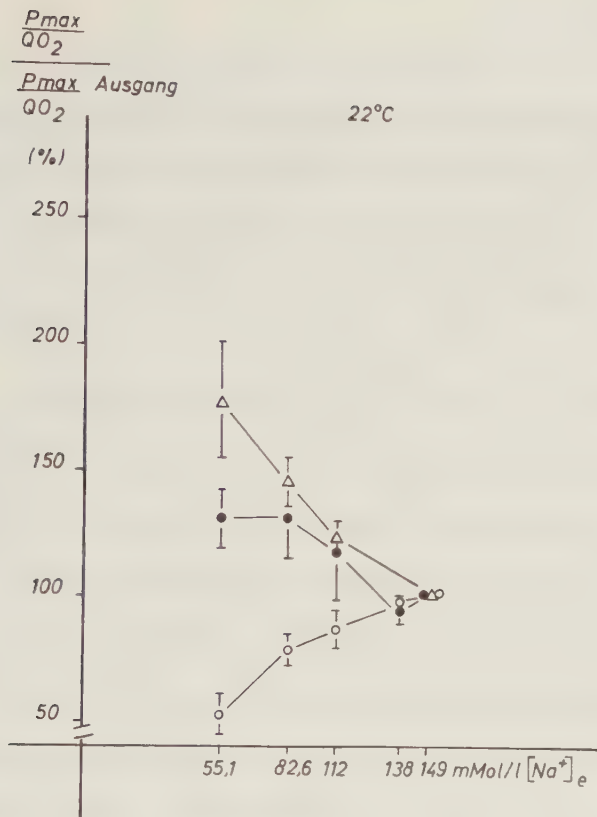


Abb. 14:

Einfluß der extrazellulären Natriumkonzentration zwischen 149 und 55,1 mMol/l (auf der Abszisse) auf den relativen Wirkungsgrad ($\frac{P_{max}}{QO_2}$) bei 0,45 mMol/l (Dreiecke) ($n = 8$), bei 55,1 mMol/l $[Na^+]_e$ ($n = 7$), bei 0,9 mMol/l (ausgefüllte Kreise) ($n = 7$) und bei 3,6 mMol/l $[Ca^{2+}]_e$ (Kreise) ($n = 7$) (Versuchstemperatur 22°C). Auf der Ordinate sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) des relativen Wirkungsgrades in % des jeweiligen Ausgangswertes und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) eingetragen (extrazelluläre Natriumkonzentration 149 mMol/l).

DISKUSSION

=====

Die Kontraktionskraft des Herzmuskels ist bei Konstanz von Prä- und Afterload in weitem Bereich von der extrazellulären Calziumkonzentration abhängig (JEWELL u. BLINKS, 1968). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die Aussage im Calziumkonzentrationsbereich 0,45 bis 3,6 mMol/l. Quantitative Gründe sprechen jedoch gegen die Annahme einer alleinigen Regulation des mechanischen Verhaltens des Herzens durch die extrazelluläre Calziumkonzentration. Die während eines einzelnen Aktionspotentials ins Zellinnere strömende Calziummenge reicht nämlich keineswegs aus, um eine entsprechende Aktivierung des kontraktilen Apparates zu bewerkstelligen (BEELEER u. REUTER, 1970; EBASHI et al., 1969; LANGER, 1968, 1973; REUTER, 1974). Tatsächlich konnte in kinetischen Untersuchungen des myocardialen Ca-Haushaltes gezeigt werden, daß Calzium intrazellulär an Speicher gebunden vorliegt, aus denen es im Falle einer Membranerregung durch einen bisher nicht völlig geklärten Mechanismus freigesetzt wird und bei Überschreiten einer gewissen Schwellenkonzentration das Einsetzen der Kontraktion bewirkt (BASSINGTHWAIGTHE u. REUTER, 1972; KLAUS u. KREBS, 1974; MORAD u. GOLDMAN, 1973; REUTER, 1974). Zur Erschlaffung der Muskelfasern muß die freie myoplasmatische Calziumionen-Konzentration dann wieder unter die Schwellenkonzentration gesenkt werden (REUTER, 1974; WEBER, 1966; WOOD et al., 1969). Es besteht jedoch immer noch keine völlige Klarheit über das Zusammenspiel der

Prozesse, die zur Verminderung der freien intrazellulären Calciumkonzentration führen. Seit langem ist die Aufnahme von Calcium in das sarcoplasmatische Retikulum durch aktiven Transport bekannt und wird auch für die Mitochondrien vermutet (WEBER, 1966; WOOD et al., 1969). Dabei tritt eine ATP-Spaltung auf (WEBER, 1966).

Während der Muskelkontraktion wird chemische Energie in mechanische Arbeit umgesetzt. Als unmittelbarer chemischer Energiespender wird Adenosintriphosphat angesehen, dessen terminale Phosphatgruppe unter Energiefreisetzung hydrolytisch gespalten werden kann (CAIN et al., 1962; CARLSON u. SIGER, 1960). Im Herzen wird ATP vorwiegend durch den mitochondrial lokalisierten Prozeß der oxidativen Phosphorylierung unter Substrat- und Sauerstoffverbrauch aus Adenosindiphosphat und anorganischem Phosphat synthetisiert. Beim Transport zu den Energieverwertungsstellen scheint dabei dem Kreatin-Phosphokreatinsystem eine Bedeutung zuzukommen. Es bestehen einmal enge Beziehungen zwischen dem Sauerstoffverbrauch und dem Umsatz an energiereichen Phosphaten (KOBLE et al., 1965; WHIPP u. WASSERMANN, 1969) und zum anderen gibt es Hinweise, daß der oxidative Stoffwechsel durch Änderung der Konzentration an ATP und Kreatinphosphat gesteuert wird (BING, 1965; CHANCE u. WILLIAMS, 1956; HAUGE u. ØYE, 1966; LARDY, 1965; OPIE, 1969; ROSSI et al., 1966; WILLIAMSON, 1965). Demnach kann der Sauerstoffverbrauch als Maßstab für den

cardialen Energiestoffwechsel angesehen werden. Wurde an Herzen die Reaktion des kontraktile Apparates ausgeschaltet, so beobachtete man bei elektrischer Reizung dennoch einen gegenüber ruhenden Herzen erhöhten Sauerstoffverbrauch (Lit. bei KREBS, R., 1970 b).

Die Tatsache jedoch, daß bei elektromechanischer Dissoziation durch Entzug von Calciumionen, nach elektrischer Reizung, der Sauerstoffverbrauch verringert war, läßt darauf schließen, daß die freie myoplasmatische Calciumionenkonzentration den Umsatz an energiereichen Phosphaten (SMITH, 1966) und damit den Sauerstoffverbrauch bestimmt (KREBS, 1970 b). Bei Erhöhung der freien intrazellulären Calciumkonzentration kommt es zu einer Aktivitätszunahme der Aktomyosin-ATPase mit vermehrter ATP-Hydrolyse und damit zu einer Steigerung der Kontraktionskraft. Im Verlaufe der Herzkontraktion wird Energie zusätzlich dazu verbraucht, um die Wiederherstellung des durch die Depolarisation veränderten Ionengleichgewichtes an der Membran zu sichern. Nach übereinstimmenden Aussagen ist der Energieaufwand dafür jedoch gering, was unter anderem daraus hervorgeht, daß er bei Erregung nur wenig über das Erfordernis unter Ruhebedingungen gesteigert wird (GREGG et al., 1965; HARRIS, 1950, KREBS, 1970 b).

Wie oben beschrieben, wird ein weiterer Teil der chemischen Energie dazu benutzt, um die Calciumkonzentration während der Erschlaffungsphase zu senken. Aus Untersuchungen an Mitochondrien und Mikrosomen ist bekannt, daß Calcium unter ATP-Spaltung in diese Zellorganellen

aufgenommen und gespeichert werden kann (LEHNINGER et al., 1967).

Neben dem aktiven Speicherungsmechanismus für Calciumionen wurde ein in der äußeren Zellmembran zu lokalisierender Carrier nachgewiesen (GLITSCH et al., 1970; REUTER et al., 1968), über den Calcium vom Myoplasma in den Extrazellulärraum transportiert werden kann. Dieses Carriersystem wurde unabhängig davon auch am Tintenfischaxon beschrieben (BAKER et al., 1969; BAKER, 1972; BLAUSTEIN u. HODGKIN, 1969). Auf Grund der Affinitätsverhältnisse des Systems an der Membraninnenseite, nämlich $[Ca^{2+}]$ zu $[Na^+]^2$, ist zu vermuten, daß dieses System insbesondere bei hoher intrazellulärer Calciumkonzentration an deren Senkung beteiligt ist. Bei Verminderung der extrazellulären Natriumionenkonzentration wurde in der vorliegenden Untersuchung ein positiv inotroper Effekt beobachtet. Dieser Effekt war umso größer, je niedriger die jeweilige extrazelluläre Calciumkonzentration war und blieb bei hohem Calciumgehalt (3,6 mMol/l) ganz aus.

Diese Resultate stehen in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten, bei denen sowohl am Frosch- als auch am Säugermyocard eine Abhängigkeit des kontraktilen Ver-

haltens vom extrazellulären $\frac{[Ca^{2+}]}{[Na^+]^2}$ Quotienten gefunden worden war (LÜTTGAU u. NIEDERGERKE, 1958; ORKAND, 1967; REITER, 1966; WILBRANDT u. KOLLER, 1948). Wenn man annimmt, daß der gesteigerten Kontraktionskraft eine Erhöhung der intrazellulären freien Calziumkonzentration entspricht (BIANCHI, 1968), so gibt es zwei Möglichkeiten, den positiv inotropen Effekt bei Natriumkonzentrationsabnahme zu interpretieren. Einmal besteht die Möglichkeit, daß Natrium und Calzium in Form eines kompetitiven Mechanismus um Bindungsstellen an der Zellmembran konkurrieren. Eine Verminderung der extrazellulären Natriumkonzentration hätte eine vermehrte Bindung von Calziumionen zur Folge, die bei Membrandepolarisation dann in die Zelle abgegeben und damit den intrazellulären Calziumspiegel erhöhen würde. Bei elektrophysiologischen Untersuchungen (NIEDERGERKE, 1963 a, 1963 b) wurde am Froschherzen bei erhöhter extrazellulärer Calzium- sowie erniedrigter extrazellulärer Natriumkonzentration eine Steigerung des Calziumeinstroms gefunden, bei erniedrigter Natriumkonzentration erfolgte gleichzeitig ein erhöhter Calziumausstrom. In anderen Arbeiten mit natriumfreier Perfusionslösung (MASCHER, 1971) bzw. Lösungen mit niedriger Natriumkonzentration (NEW u. TRAUTWEIN, 1972 a, 1972 b) wurde bei gesteigerter Kontraktionskraft kein vermehrter Einstrom von Calziumionen während der Plateauphase des Aktionspotentials gefunden. Diese letzteren Befunde weisen auf die andere Möglichkeit der Regulation

des intrazellulären Calciumspiegels hin. Ein in der Zellmembran lokalisiertes Carriersystem transportiert Calcium aus der Zelle in den Extrazellulärraum (REUTER u. SEITZ, 1968; GLITSCH et al., 1970). Dieses System wird durch extrazelluläres Natrium aktiviert und erfordert eine niedrige Aktivierungsenergie. Diese Hypothese ergibt sich aus Untersuchungen an MeerschweinchenVorhöfen sowie Myocardstreifen von Kälbern und Schafen (REUTER u. SEITZ, 1968) und am Tintenfischaxon (BAKER et al., 1969). Die bei Verminderung der extrazellulären Natriumkonzentration auftretende positiv inotrope Wirkung würde in diesem Falle aus der Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration infolge Hemmung des Calciumausstroms resultieren. Da man annehmen kann, daß durch die Verminderung der freien myoplasmatischen Calciumkonzentration das Einsetzen und der zeitliche Verlauf der Erschlaffung gesteuert werden (HASSELBACH u. MAKINOSE, 1961), so sollte sich bei Abnahme der extrazellulären Natriumkonzentration der Erschlaffungsvorgang, charakterisiert durch die Erschlaffungsgeschwindigkeit (dP/dt_r) und die für die komplette Erschlaffung benötigte Zeit RT , verzögern. Dies steht jedoch nicht im Einklang mit den Ergebnissen der eigenen Arbeit, da hierbei die Erschlaffungsgeschwindigkeit in bezug auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit mit Verminderung der extrazellulären Natriumkonzentration zunimmt, während die Erschlaffungsdauer gleichzeitig verkürzt wird. Die beschriebenen Effekte sind temperaturabhängig und lassen sich allein durch transmembranöse Calciumbewegungen nicht erklären. Es besteht die Möglichkeit, daß auch bei der ener-

gieabhängigen, intrazellulären Calziumspeicherung ein Antagonismus zwischen Calzium- und Natriumionen besteht. Diese Möglichkeit ist allerdings nur gegeben, wenn die Verminderung des extrazellulären Calziumgehaltes sich auch intrazellulär auswirken kann. Ergebnisse von anderen Arbeiten (BUSSELEN u. CARMELIET, 1973; DRANSFELD et al., 1969; PALMER u. POSEY, 1967) deuten daraufhin, daß intrazelluläre Natriumionen in den Regulationsmechanismus für die intrazelluläre Calziumkonzentration verwickelt sind. Es wurde gefunden, daß einerseits bei Steigerung der intrazellulären Natriumkonzentration die Aufnahme von Calzium in das sarcoplasmatische Retikulum und in die Mitochondrien vermindert und andererseits bei erniedrigter intrazellulärer Natriumkonzentration die Abgabe von Calzium aus diesen Zellorganellen gehemmt war. Bei Beteiligung eines unabhängig von oxidativ gewonnener Energie ausschleusenden Ca-Carriersystems, das zur Senkung der myoplasmatischen Calziumkonzentration während der Erschlaffungsphase beiträgt, dürften die den Erschlaffungsvorgang kennzeichnenden Funktionsgrößen (dp/dt_r) und (RT) bei Temperaturerniedrigung nur wenig verändert werden. Wie die erhaltenen Werte zeigen, ist die Erschlaffungsgeschwindigkeit bei der tieferen Versuchstemperatur tatsächlich jedoch um einiges geringer, während die Zeit, die zur vollständigen Erschlaffung benötigt wird, länger wird. Das deutet darauf hin, daß quantitativ überwiegend die Calziumelimination am Herzen energieabhängig ist. Wird extrazellulär mehr Calzium angeboten, so sollte sich dieser Effekt noch verstärken, da das Aktionspotential in-

folge geringerer Versuchstemperatur verlängert ist (KAUFMANN u. FLECKENSTEIN, 1965) und entlang einem erhöhten elektromechanischen Gradienten vermehrt Calcium in die Zelle einströmen kann (SCHOLZ, 1969). Doch wie die Q_{10} -Werte für die Erschlaffungsgeschwindigkeit anzeigen, hat die erhöhte Calciumkonzentration nicht den erwarteten Effekt. Die Q_{10} -Werte werden nämlich bei Zunahme der Calciumkonzentration mit 2,05; 1,83; 1,43 (mit steigender Calciumkonzentration 0,45; 0,9 und 3,6 mMol/l) geringer, was darauf schließen läßt, daß bei erhöhtem intrazellulären Calciumspiegel, Calciumionen zunehmend weniger durch energieabhängige Prozesse ausgeschleust werden. Dies spricht dafür, daß mit zunehmender intrazellulärer Ca-Konzentration durch Erhöhung des Ca/Na^2 -Quotienten die energieunabhängige Ca-Ausschleusung über die Membran tatsächlich zunimmt. Wie die Versuche weiter zeigen, scheint eine Natriumabhängigkeit für diesen Mechanismus besonders bei niedriger extrazellulärer Ca-Konzentration nachweisbar zu sein (0,45 mMol/l).

Bei früheren Untersuchungen war es in der Regel bei Verminderung der Versuchstemperatur zu einer Zunahme der Kontraktionsamplitude gekommen, wobei die Kontraktionsdauer verlängert war und die Kontraktionsgeschwindigkeit etwa gleich blieb (KAUFMANN u. FLECKENSTEIN, 1964, 1965; HEINTZEN, 1954; HEINTZEN et al., 1956; HILL, 1951; REICHEL, 1960; REITER, 1963, 1970). Stark gegensätzliche Ergebnisse zeigte die hier vorliegende Arbeit. Die mit 32°C und 22°C durchgeführten Versuche wiesen keinen wesentlichen Unter-

schied in bezug auf den linksventrikulären Druck auf. Bei verlängerter TPT waren die Werte für die Druckanstiegsgeschwindigkeit in den Versuchen mit 22°C gegenüber 32°C deutlich verringert. Zur Erklärung der positiv inotropen Kältewirkung wird eine verlängert überschwellig bleibende Konzentration der freien myoplasmatischen Calciumkonzentration angenommen, bedingt durch vermehrten Einstrom von Calciumionen während des durch Abkühlung verlängerten Aktionspotentials (KAUFMANN u. FLECKENSTEIN, 1965) und durch eine, infolge Depression eines aktiven Transportmechanismus, verzögerte Sequestrierung von Calciumionen in intrazelluläre Speicher (REITER, 1963).

Die schwerwiegenden Unterschiede in bezug auf die Kälteinotropie sind möglicherweise darin begründet, daß in der vorliegenden Arbeit mit relativ hoher Reizfrequenz von

3 Hz gereizt wurde, während in den vorhergehenden Untersuchungen mit weitaus geringerer Frequenz stimuliert wurde (3/min bei KAUFMANN u. FLECKENSTEIN, 1965) und (1/sec bei REITER, 1963). Mit höherer Reizfrequenz kommt es jedoch auch zu einer höheren intrazellulären Calciumkonzentration, was hierfür von Bedeutung sein könnte. Bei früheren Versuchen (REITER, 1963) hatte sich nämlich ergeben, daß bei niedriger extrazellulärer Calciumkonzentration bis 0,6 mMol/l die Kontraktionsgeschwindigkeit bei 35°C geringer war als bei 25°C, umgekehrt war sie oberhalb einer Calciumkonzentration von 1,2 mMol/l jedoch bei 35°C höher als bei 25°C. Wie weiter oben beschrieben, gibt es nämlich Hinweise, daß es bei Verminderung

der intrazellulären Natriumkonzentration zu einer Hemmung der Freisetzung von Calciumionen aus intrazellulären Speichern, wie Mitochondrien und dem sarcoplasmatischen Retikulum kommt (BUSSELEN u. CARMELIET, 1973; DRANSFELD et al., 1969; PALMER u. POSEY, 1967). Es muß hier natürlich wieder vorausgesetzt werden, daß es bei Verminderung der extrazellulären Natriumkonzentration zu einer gleichartigen Veränderung auch im Zellinneren kommt.

Bei Erhöhung der Calciumkonzentration von 0,9 auf 3,6 mMol/l kam es trotz weiterer Zunahme der Kontraktionskraft zu keiner Steigerung des Sauerstoffverbrauches mehr. Für diese Beobachtung konnte keine Erklärung gefunden werden, zumal bei einer anderen Arbeit, bei höherer Calciumkonzentration im Vergleich zur mechanischen Aktivität relativ erhöhte Sauerstoffverbrauchswerte gefunden wurden (KREBS, 1970 a). Dieser Sauerstoffmehrverbrauch konnte durch die Annahme einer Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung durch Calciumionen in den Mitochondrien plausibel erklärt werden. Im Einklang mit dieser Erklärung steht auch der Befund in der vorliegenden Arbeit, daß bei 3,6 mMol/l $[Ca^{2+}]$ e und einer Versuchstemperatur von 32°C mit abnehmender Na-Konzentration eine Sauerstoffverbrauchszunahme beobachtet wurde, obwohl der linksventrikuläre Druck sich nicht wesentlich änderte. Damit könnte auch der negativ inotrope Effekt erklärbar werden, der durch Natriumverminderung bei 3,6 mMol/l $[Ca^{2+}]$ e und 22°C verursacht wurde. Eine daraus resultierende Calciumakkumulation würde die oxidative

Phosphorylierung entkoppeln, so daß trotz gesteigertem Sauerstoffverbrauch die Bereitstellung von ATP vermindert und demzufolge die ATP-abhängige Kontraktionskraft ebenfalls reduziert würde.

ZUSAMMENFASSUNG

=====

Die Versuche wurden an volumenkonstant (10 ml/min) mit Carbogen-äquilibrierter (95 % O_2 + 5 % CO_2) Tyrodelösung perfundierter Meerschweinchenherzen durchgeführt. Die Herzen wurden konstant elektrisch gereizt (5 msec, 3 Hz, 60 V). Variiert wurden die extrazellulären Calcium- und Natriumkonzentrationen sowie die Versuchstemperatur. Gemessen wurden der linksventrikuläre Druck (P_{max}), die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_c), die Erschlaffungsgeschwindigkeit (dP/dt_r), die Zeit, die vom Einsetzen der Kontraktion bis zum Erreichen des maximalen Druckes benötigt wurde, TPT und RT, die Zeit, die vom Beginn bis zur vollständigen Erschlaffung verging, sowie der Sauerstoffverbrauch ($\dot{Q}O_2$).

Mit Erhöhung der extrazellulären Calciumkonzentration kam es zu einer proportionalen Zunahme des linksventrikulären Druckes. Die TPT und RT änderten sich kaum. Der Sauerstoffverbrauch nahm im Konzentrationsbereich 0,45 bis 0,9 mMol/l zu, bei der weiteren Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration erfolgte keine wesentliche Sauerstoffverbrauchs Zunahme mehr. Bei der Versuchstemperatur von 22 °C trat keine Veränderung im linksventrikulären Druckanstieg im Vergleich zu 32°C auf. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit und Erschlaffungsgeschwindigkeit wurden jedoch deutlich durch Abkühlung vermindert. TPT und RT nahmen zu. Der Sauer-

stoffverbrauch nahm bei 22°C proportional zur extrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zu, dabei gab es bei 0,45 mMol/l keinen Unterschied, bei 0,9 und 3,6 mMol/l extrazellulärer Ca^{2+} -Konzentration dagegen eine deutlich verminderte Sauerstoffausschöpfung gegenüber 32°C.

Verminderung der extrazellulären Na^{+} -Konzentration

Bei einer Versuchstemperatur von 32°C und einer extrazellulären Calciumkonzentration von 0,45 mMol/l verursachte die Verminderung der Na^{+} -Konzentration einen starken positiv inotropen Effekt, der bei 0,9 mMol/l ausblieb. Während die TPT nur unwesentlich verändert wurde, kam es bei 0,45 und 0,9 mMol/l extrazellulärer Ca^{2+} -Konzentration mit Na^{+} -Konzentrationsabnahme zu einer zunehmenden Verkürzung der RT, bei 3,6 mMol/l fiel die RT nur bei extremer Na^{+} -Konzentration ab. Die Erschlaffungsgeschwindigkeit nahm mit Natriumkonzentrationsverminderung stärker zu als P_{max} und dP/dt_c . Mit Abnahme der extrazellulären Na^{+} -Konzentration nahm der Sauerstoffverbrauch zu. Die Zunahme war umso stärker, je niedriger die Ca^{2+} -Konzentration war. Betrug die Versuchstemperatur 22°C, so verhielten sich bei 0,45 mMol/l extrazellulärer Ca^{2+} -Konzentration alle Funktionsgrößen mit Na^{+} -Konzentrations-Verminderung ähnlich wie bei 32°C. Bei 0,9 mMol/l Ca^{2+} -Konzentration

wurde eine im Vergleich zu 32°C stärkere Zunahme aller gemessenen Parameter beobachtet. Bei 3,6 mMol/l Ca^{2+} -Konzentration hatte die Na-Verminde- rung einen negativ inotropen Effekt zur Folge. Gleichzeitig nahm der Sauerstoffverbrauch zu.

Die Befunde zeigen, daß unter Veränderung der extrazellulären Natriumkonzentration und unterschiedlicher Versuchstemperaturen eine Dissoziation zwischen mechanischer Aktivität und dem oxidativen Myocardstoffwechsel auftritt. Die Ergebnisse können dahingehend interpretiert werden, daß unter den angegebenen Bedingungen die Beteiligung energieverbrauchender Reaktionen an der Aufrechterhaltung der Funktion des Myocards nicht konstant ist. Die in der Literatur vorhandenen Hinweise auf teilweise oder vollständigen Ersatz der energieabhängigen Ionentranslokationen durch energieunabhängige Mechanismen werden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

=====

- BAKER, P. F., M. P. BLAUSTEIN, A. L. HODGKIN, R. A. STEINHARDT: Influence of calcium on sodium efflux of squid axons.
J. Physiol. (Lond) 200, 431 - 458 (1969)
- BAKER, P. F.: Transport and metabolism of calcium ions in nerve.
Prog. Biophys. Mol. Biol. 24, 177 - 223 (1972)
- BASSINGTHWAIGTHE, J. B., H. REUTER: Calcium movements and excitation - contraction coupling in cardiac cells.
In: Electrical Phenomena in the heart, edited by W. C. De Mello. New York. Acad. Press (1972)
- BEELER, G. W. Jr, H. REUTER: Relation between membrane potential, membrane currents and activation of contraction in ventricular myocardium fibres.
J. Physiol. (Lond) 207, 211 - 229 (1970)
- BIANCHI, C. P.: Cell calcium
Butterworths, Lond., 1968
- BING, R. J.: Cardiac metabolism
Physiol. Rev. 45, 171 (1965)
- BLAUSTEIN, M. P., A. L. HODGKIN: Effect of cyanide on the efflux of calcium from squid axons.
J. Physiol. (Lond) 200, 497 - 527 (1969)

- BUSSELEN, P., E. CARMELIET: Protagonistic effects of Na^+ and Ca^{2+} on tension development in cardiac muscle at low extracellular Na^+ -concentration. Nature New Biology Vol 243, 57 - 59 (1973)
- CAIN, D. F., A. A. INFANTE, R. E. DAVIES: Chemistry of muscle contraction. Adenosine triphosphate and phosphorylcreatine as energy supplies for single contractions of working muscle. Nature (Lond) 196, 214 (1962)
- CARLSON, F. D., A. SIGER: The mechanochemistry of muscular contraction. J. gen. Physiol. 44, 33 (1960)
- CHANCE, B., C. R. WILLIAMS: The respiratory chain and oxydative phosphorylation. Advanc. Enzymol. 17, 65 (1956)
- DRANSFELD, H., K. GREEF, A. SCHORN, B. T. TING: Calcium uptake in mitochondria and vesicles of heart and skeletal muscle in presence of potassium, sodium, k-strophantin and pentoarbital. Biochem. Pharmacol. 18, 1335 - 1345 (1969)
- EBASHI, S., M. ENDO, I. OHTSUKI: Control of muscle contraction. Q. Rev. Biophys. 2, 351 - 384 (1969)
- GLITSCH, H. G., H. REUTER, H. SCHOLZ: Effect of the internal sodium concentration on calcium fluxes in isolated guinea - pig auricles. J. Physiol. (Lond) 209, 25 - 43 (1970)

GREGG, D. E., E. M. KHOURY, C. R. RAYFORD: Systemic and coronary energetics in the resting unanesthetized dog. Circulat. Res. 16, 102 (1965)

HARRIS, E. J.: The transfer of sodium and potassium between muscle and the surrounding medium. Part II. The sodium flux. Trans. Faraday Soc. 46, 872 (1950)

HASSELBACH, W., M. MAKINOSE: Die Calciumpumpe der "Erschlaffungsgrana" des Muskels und ihre Abhängigkeit von der ATP-Spaltung. Biochem. Z. 333, 518 - 528 (1961)

HASSELBACH, W., M. MAKINOSE: ATP and active transport. Biochem. biophys. Res. Com., 7, 132 (1962)

HAUGE, A., J. ØYE: Effect of adrenaline and adrenergic blocking agents on the basal oxygen consumption of the perfused rat heart. Nature (Lond) 210, 998 (1966)

HEINTZEN, P.: Untersuchungen über die Temperaturabhängigkeit der elektrischen Erregungsvorgänge am Froschherzen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 259, 381 - 399 (1954)

HEINTZEN, P., H. G. KRAFT, O. WIEGMANN: Über die elektrische und mechanische Tätigkeit des Herzstreifenpräparates vom Frosch in Abhängigkeit von der Temperatur. Z. Biol. 108, 401 - 411 (1956)

HILL, A. V.: The influence of temperature on the tension developed in an isometric twitch.

Proc. roy. Soc. 138, 349 - 353 (1951)

JEWELL, B. R., J. R. BLINKS: Drugs and the mechanical properties of heart muscle

Ann. Rev. Pharmacol. 8, 113 - 130 (1968)

KAUFMANN, R., A. FLECKENSTEIN: Die Bedeutung der Aktionspotential-Dauer und der Ca^{++} -Ionen beim Zustandekommen der positiv-inotropen Kältewirkungen am Warmblüter-Myocard.

Pflügers Arch. 285, 1 - 18 (1965)

KAUFMANN, R., A. FLECKENSTEIN: Zum Mechanismus der positiv inotropen Kältewirkungen am Warmblüter-Myocard.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 281, 49 (1964)

KLAUS, W., R. KREBS: Eine verbesserte Methode zur gleichzeitigen Messung des Sauerstoffverbrauches und der mechanischen Aktivität isolierter Muskelpräparate.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. u. exp. Path. 261, 93 - 101 (1968)

KLAUS, W., R. KREBS: Kinetische Analyse der Calcium-Kompartimente im Meerschweinchenherzen unter Kontrollbedingungen und Strophantineinwirkung.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 283, 277 - 292 (1974)

KREBS, R.: Ober die unterschiedliche Wirkung von Calcium und Noradrenalin auf den Sauerstoffverbrauch isolierter

MeerschweinchenVorhöfe. Pflügers Arch. 315, 110-124 (1970 a)

KREBS, R.: Über die Beteiligung des basalen Sauerstoffverbrauches, der Aktivierung des Myocards sowie hämodynamischer Parameter am Gesamtsauerstoffverbrauch des Herzens.

Klin. Wschr. 48, Heft 13, 767 - 776 (1970 b)

KÜBLER, W., N. HÄHN, K. HELLBERG, L. E. ORELLANO, C. J. REIDEMEISTER, P. G. SPIECKERMANN: Beziehungen zwischen aerobem und anaerobem Energieumsatz des Herzens unter verschiedenen funktionellen Bedingungen. Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 31, 86 (1965)

LANGER, G. A.: Ion fluxes in cardiac excitation and contractation and their relation to myocardial contractility.

Physiol. Rev. 48, 708 - 757 (1968)

LANGER, G. A.: Heart: Excitation - contraction coupling. Ann. Rev. Physiol. 35, 55 - 86 (1973)

LARDY, H.: Energetic coupling and the regulation of metabolic rates.

Proc. III intern. Congr. of Biochem. Brussels p. 287
New York: Acad. Press (1955)

LEHNINGER, A. L., E. CARAFOLI, C. S. ROSSI: Energy-linked ion movements in mitochondrial systems.

Advanc. Enzymol. 29, 259 - 320 (1967)

- LOTTGAU, H. C., R. NIEDERGERKE: The antagonism between Ca and Na ions on the frog's heart.
J. Physiol. 143, 486 - 505 (1958)
- MASCHER, D.: Electrical and mechanical events in depolarized cardiac muscle fibers during low sodium perfusion.
Pflügers Arch. 323, 284 - 296 (1971)
- MORAD, M., Y. GOLDMAN: Excitation-contraction coupling in heart muscle. Membrane control of development of tension.
Prog. Biophys. Mol. Biol. 27, 1 - 43 (1973)
- NEW, W., W. TRAUTWEIN: Inward membrane currents in mammalian myocardium.
Pflügers Arch. 334, 1 - 23 (1972 a)
- NEW, A., W. TRAUTWEIN: Ionic nature of slow inward current and its relation to contraction.
Pflügers Arch. 334, 24 - 38 (1972 b)
- NIEDERGERKE, R.: Movements of Ca in frog hearts ventricles at rest and during contractures.
J. Physiol. 167, 515 - 550 (1963 a)
- NIEDERGERKE, R.: Movements of Ca in beating ventricles of the frog heart.
J. Physiol. 167, 551 - 580 (1963 b)
- OPIE, L. H.: Metabolism of the heart in health and disease, Part. II.
Am. Heart. J. 77, 100 (1969)

- ORKAND, R. K.: Facilitation of heart muscle contraction and its dependence on external calcium and sodium.
J. Physiol. 196, 311 - 325 (1968)
- PALMER, R. F., V. A. POSEY: Ion effects on calcium accumulation by cardiac sarcoplasmic reticulum.
J. gen. Physiol. 50, 2085 - 2095 (1967)
- REICHEL, H.: In: Muskelphysiologie.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1960
- REITER, M.: Die isometrische Kontraktion des Meerschweinchen-Papillarmuskels in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration und der Temperatur.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 245, 551 - 561 (1963)
- REITER, M.: Der Einfluß der Natriumionen auf die Beziehung zwischen Frequenz und Kraft der Kontraktion des isolierten Meerschweinchenmyocarids.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 254, 261 - 286 (1966)
- REITER, M., F. J. STICKEL: Zur Frage einer therapeutischen Steigerung der Kontraktilität bei Abkühlung des Herzens.
Klin. Wschr. 48, Heft 15, 935 - 938 (1970)
- REUTER, H., N. SEITZ: The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition.
J. Physiol. 195, 451 - 470 (1968)

REUTER, H.: Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium.

Circulat. Res. 34, 599 - 605 (1974)

ROSSI, C. S., E. CARAFOLI, Z. DRAKOTA, A. L. LEHNINGER:

In: Regulation of metabolic processes in mitochondria (edit. J. M. Tager, S. Papa, E. Quagliariello, and E. C. Glaser), p. 317, Amsterdam-London-New York: Elsevier Publ. Co (1966)

SCHOLZ, H: Ca-abhängige Membranpotentialänderungen am Herzen und ihre Bedeutung für die elektromechanische Kopplung. Versuche mit Tetrotoxin in Na-haltigen Lösungen.

Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 265, 187 - 204 (1969)

SMITH, D. S.: Organisation and function of the sarcoplasmic reticulum and T-system of muscle cells.

Prog. Biophys. 16, 107 (1966)

WEBER, A.: Energised calcium transport and relaxing factory.

Current topic Bioenergetics I, 203 - 254 (1966)

WHIPP, B. J., K. WASSERMANN: Efficiency of muscular work.

J. appl. Physiol. 26, 644 (1969)

WILBRANDT, W., H. KOLLER: Die Calciumwirkung am Froschherzen als Funktion des Ionengleichgewichtes zwischen Zellmembran und Umgebung.

Helv. Physiol. Acta 6, 208 - 221 (1948)

WILLIAMSON, J. R.: Metabolic control in the perfused
rat heart.

In: Control of energy metabolism. Edit. B. Chance,
W. Estabrook, and I. R. Williamson, p. 333 New York.
Acad. Press (1965)

WOOD, E. H., R. L. HEPPNER, S. WEIDMANN:

Inotropic effects of electric currents
Circulat. Res. 24, 409 (1969)

LEBENS LAUF

=====

Als Sohn des Landwirts Heinrich Ott und seiner Ehefrau Emilie, geb. Hoffmann, wurde ich, Jörg Ott, am 12. 4. 1947 in Speyer am Rhein geboren.

Ich wuchs in meinem Elternhaus in Niederlustadt, Kreis Germersheim, auf und wurde Ostern 1954 in die dortige Volksschule aufgenommen. Im Frühjahr 1958 wechselte ich ins Otto Hahn-Gymnasium in Landau/Pfalz über, wo ich im Juni des Jahres 1967 die Reifeprüfung ablegte. Mit Beginn des Wintersemesters 1967/68 wurde ich in der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert. Im Herbst des Jahres 1968 bestand ich daselbst das Vorphysikum und im Frühjahr 1970 das Physikum. Am 20. Juni 1973 konnte ich an der gleichen Universität das Staatsexamen erfolgreich beenden. Vom 1. August bis zum 30. November 1973 war ich in der Chirurgischen Abteilung, vom 1. Dezember 1973 bis zum 31. März 1974 in der Inneren Abteilung des Ev. Diakonissenkrankenhauses in Speyer am Rhein als Medizinalassistent beschäftigt. Vom 1. 4. 1974 bis zum 30. 11. 1974 arbeitete ich als Medizinalassistent im Pharmakologischen Institut der Universität Mainz an meiner Doktorarbeit. Am 27. November 1974 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Zur Zeit leiste ich meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Seit dem 21. März 1975 bin ich mit der Arzthelferin Mechtild Ott, geb. Slomski, verheiratet.

